

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-519811

(P2001-519811A)

(43) 公表日 平成13年10月23日 (2001. 10. 23)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード (参考)
C 0 7 D 401/14		C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/454		A 6 1 K 31/454	
31/4545		31/4545	
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	
3/10		3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 131 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平10-542887  
 (86) (22) 出願日 平成10年4月2日 (1998. 4. 2)  
 (85) 翻訳文提出日 平成11年10月1日 (1999. 10. 1)  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 8 / 0 6 4 6 5  
 (87) 国際公開番号 W O 9 8 / 4 4 9 2 1  
 (87) 国際公開日 平成10年10月15日 (1998. 10. 15)  
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 0 4 2 , 6 3 3  
 (32) 優先日 平成9年4月4日 (1997. 4. 4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)  
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 0 6 4 , 3 8 1  
 (32) 優先日 平成9年11月6日 (1997. 11. 6)  
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

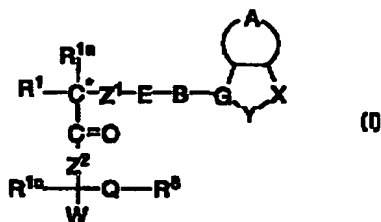
(71) 出願人 メルク エンド カンパニー インコーポ  
 レーテッド  
 アメリカ合衆国、ニュージャージー  
 07065, ローウエイ, イースト リンカー  
 ン アヴェニュー 126  
 (72) 発明者 ヤン, リーフー  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・  
 07065, ローウエイ, イースト・リンカー  
 ン・アベニュー・126  
 (74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ソマトスタチン作働薬

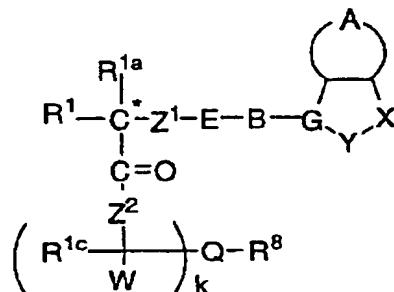
(57) 【要約】

本発明は、受容体サブタイプ2に対する高い選択性を有する強力なソマトスタチン作働薬化合物に関する。医薬的に許容される塩および水和物を含めた式 (I) の化合物が開示されている。該化合物は、糖尿病、癌、先端肥大症、再狭窄、抑鬱、過敏性腸症候群、疼痛および糖尿病性網膜症の治療において有用である。該化合物の多くは、経口投与でも活性である。



## 【特許請求の範囲】

1. 下記式 I で表される化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



I

[式中、

$R^1$  は、 $-C_{1-10}$ アルキル、アリール、アリール ( $C_{1-6}$ アルキル)  $-$ 、 $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル)  $-$ 、 $C_{1-5}$ アルキル $-K-$ ( $C_{1-5}$ アルキル)  $-$ 、アリール ( $C_6 \sim C_{10}$ アルキル)  $-K-$ ( $C_1 \sim C_5$ アルキル)  $-$ および  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{6-10}$ アルキル)  $-K-$ ( $C_{1-5}$ アルキル)  $-$ からなる群から選択され；

$K$  は $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-CR^2=CR^2-$ または $-C \equiv C-$ であ

り；

アルキル部分は、1～5個のハロゲン基、 $S(O)_{0-2}$ 、 $R^{2a}$ 、1～3個の $OR^{2a}$ 基または $C(O)OR^{2a}$ によって置換されていても良く；

アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドリル、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され；

該アリール基は、未置換であるかあるいは1～3個の $C_{1-6}$ アルキル基もしくはハロゲン基、1～2個の $-OR^2$ 基、メチレンジオキシ、 $-S(O)_{0-2}$ 、1～2個の $CF_3$ 基、 $-OCF_3$ 、 $NO_2$ 、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)$

)  $OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、1H-テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)(R^2)$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニルまたは $-N(R^2)SO_2R^2$ によって置換されており；

$R^2$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_t$ 、アリールおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され；2個の $R^2$ 基が存在する場合、それらの基が一体となって $C_{3-6}$ 環を形成

していても良く、該環はO、Sまたは $NR^{2*}$ によって中断されていても良く； $R^{2*}$ は水素またはOHによって置換されていても良い $C_{1-6}$ アルキルであり；

tは0～3の整数であり；

$R^2$ がH以外である場合、 $R^2$ は1～5個のハロゲン基、 $S(O)_mR^{2*}$ 、1～3個の $OR^{2*}$ 基または $C(O)OR^{2*}$ によって置換されていても良く；

$R^{2*}$ は、HまたはOHによって置換されていても良い $C_{1-6}$ アルキルであり；

mは0、1または2であり；

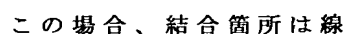
$R^{1*}$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルであり；

$Z^1$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ および $-NR^{2*}$ からなる群から選択され；

Eは、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO(C(R^2)_2)_n$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$ および $-C(=N-SO_2N(R^2)_2)-$ からなる群から選択され；

nは0～3の整数であり；

Bは下記の構造からなる群から選択され；



G は N、CH または C であり；

$X$  は  $-N(R^{11})-$ 、 $=N-$ 、 $=N-C(R^{11})_2-$ 、 $-N(R^{11})C(R^{11})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(R^{11})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-C(R^{11})_2-$  または  $C(R^{11})_2$  であり；

$R^{11}$  は  $H$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_pOR^2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)C(O)R^2$ 、 $(CH_2)_2$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_pN(R^2)SO_2C_1\sim C_4$  アルキル、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^2)_2$  または  $-(CH_2)_p$

$C(O)OR^2$ であり；ヘテロアリールは、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリルおよびトリアゾリルから選択され；該ヘテロアリールは $R^2$ 、 $OR^2$ 、 $CF_3$ または $N(R^2)_2$ によって置換されていても良く、 $p$ は0～3であり；



は、O、SおよびNから選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員の融合アリールもしくはヘテロアリール基あるいはO、SおよびNから選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～10員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまた

はヘテロシクロアルキル基は、1～3個の $C_{1-8}$ アルキルもしくはハロゲン基、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、1H-テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニル、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)$ または $-N(R^2)SO_2R^2$ で置換されていても良く；

$Z^2$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2b}-$ および $-NR^{2b}-$ からなる群から選択され；

$R^{2b}$ は、H、 $C_{1-8}$ アルキル、 $-(CH_2)_4-$ アリール、 $-(CH_2)_4CO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_4CON(R^2)_2$ および $-(CH_2)_4OR^2$ からなる群から選択され； $Z^2$ が $NR^{2b}$ である場合、それは $R^{1c}$ 、QまたはWと連結して $C_{5-8}$ 環を形成していても良く、該環はO、 $S(O)_2$ もしくは $NR^{2a}$ によって中断されていても良く；

$R^{1c}$ は、H、 $-(CH_2)_4SR^2$ 、 $-(CH_2)_4OR^2$ および $C_{1-8}$ アルキルからなる群から選択され；

Wは、H、 $C_{1-8}$ アルキル、 $(CH_2)_4$ アリール、 $-(CH_2)_4C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_4OR^2$ 、 $-(CH_2)_4OC(O)$

$R^2$ 、 $-(CH_2)_4C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_4C(O)(CH_2)_4$ アリール、 $-$

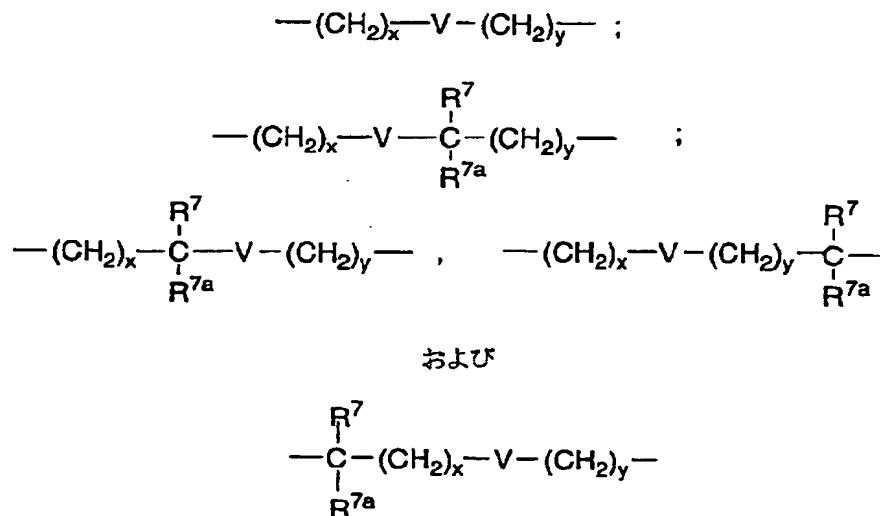
$(\text{CH}_2)_x$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ および $-(\text{CH}_2)_x$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ からなる群から選択され；該ヘテロアリール部分は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびピラジニルから選択され、 $\text{R}^2$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ または $\text{OR}^2$ で置換されていても良く；

$\text{R}^2$ がH以外である場合、Wの該 $\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_x$ および $(\text{CH}_2)_y$ 部分は1～2個の $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{OR}^2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ または1～3個のハロゲン基で置換されていても良く；

Wのアリール部分またはヘテロアリール部分は、1～3個のハロゲン基、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{CF}_3$ または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

kは0もしくは1であり；kが0の場合、Qは $\text{Z}^2$ に直接結合しており；

Qは下記の構造からなる群から選択されるものを表し；



式中、xおよびyは独立に0、1、2、3、4、5または6であり；

Vは、6～12員の芳香族単環系もしくは二環系または3～12員の非芳香族

単環系もしくは二環系であり；該環系は、1～2個の $R^2$ 基、1～3個のハロゲン基、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$ または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

$R^7$ および $R^{7'}$ は独立に、 $CF_3$ または $R^2$ であり；

$R^8$ は、H、



からなる群から選択され；

$R^4$ および $R^5$ は独立に、 $R^2$ 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NCN)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NC(O)R^2)N(R^2)_2$ 、 $C(=NSO_2R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NNO_2)NR^2$ 、ヘテロアリール、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-C(=S)N(R^2)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピルおよび $-(CH_2)_6$ 、シクロプロピルからなる群から選択されるか；

あるいは $R^4$ と $R^5$ が一体となって、 $-(CH_2)_6-L$ 、 $(CH_2)_6-$ を表し；

$L$ は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-N(R^2)-$ であり；

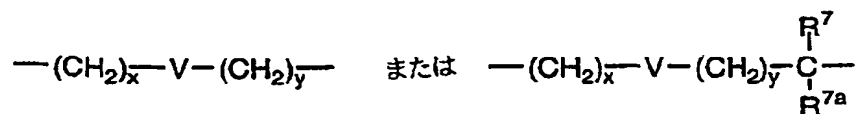
dおよびeは独立に0～3であって、 $d+e$ は2～6であり；

前記ヘテロアリールおよびH以外の $R^2$ は、1～3個の $C_{1-6}$ アルキル基、1～7個のハロゲン基、 $N(R^2)_2$ 、 $OR^2$ 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OC(O)R^2$ 、

$S(O)_2R^2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；

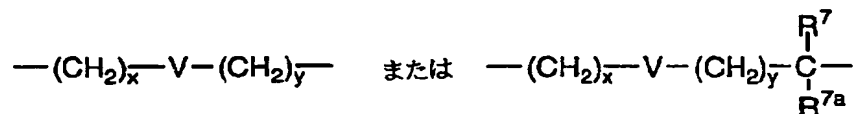
$R^9$ および $R^{10}$ は独立にHもしくは $C_{1-6}$ アルキルであるか、または両者が一体となって $C_{6-8}$ 環を表しても良く、該環は1～5個のハロゲン基、 $OR^2$ または $S(O)_2R^2$ によって置換されていても良い。]

2. Q が下記の構造であり；



x および y が独立に 0、1、2、3 または 4 である請求項 1 に記載の化合物。

3. Q が下記の構造であり；

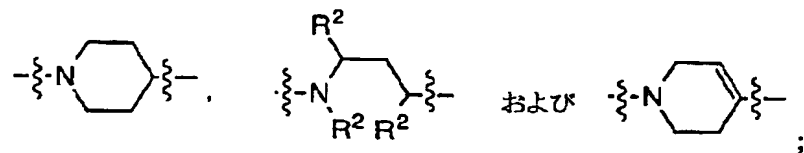


x および y が独立に 0、1、2 または 3 である請求項 2 に記載の化合物。

4. V が、1～2 個の  $\text{R}^2$  基、1～3 個のハロゲン基、 $-\text{OR}^2$ 、

$-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$  アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{CF}_3$  または 1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良いシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、フェニルおよびナフチルからなる群から選択される芳香族または非芳香族の 3～12 員環系を表す請求項 2 に記載の化合物。

5. B が下記の構造からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。



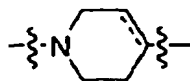
[上記において、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$  アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

( $\xi$ )

によって、結合箇所が示してある。]

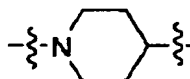
6. B が





である請求項 1 に記載の化合物。

7. B が



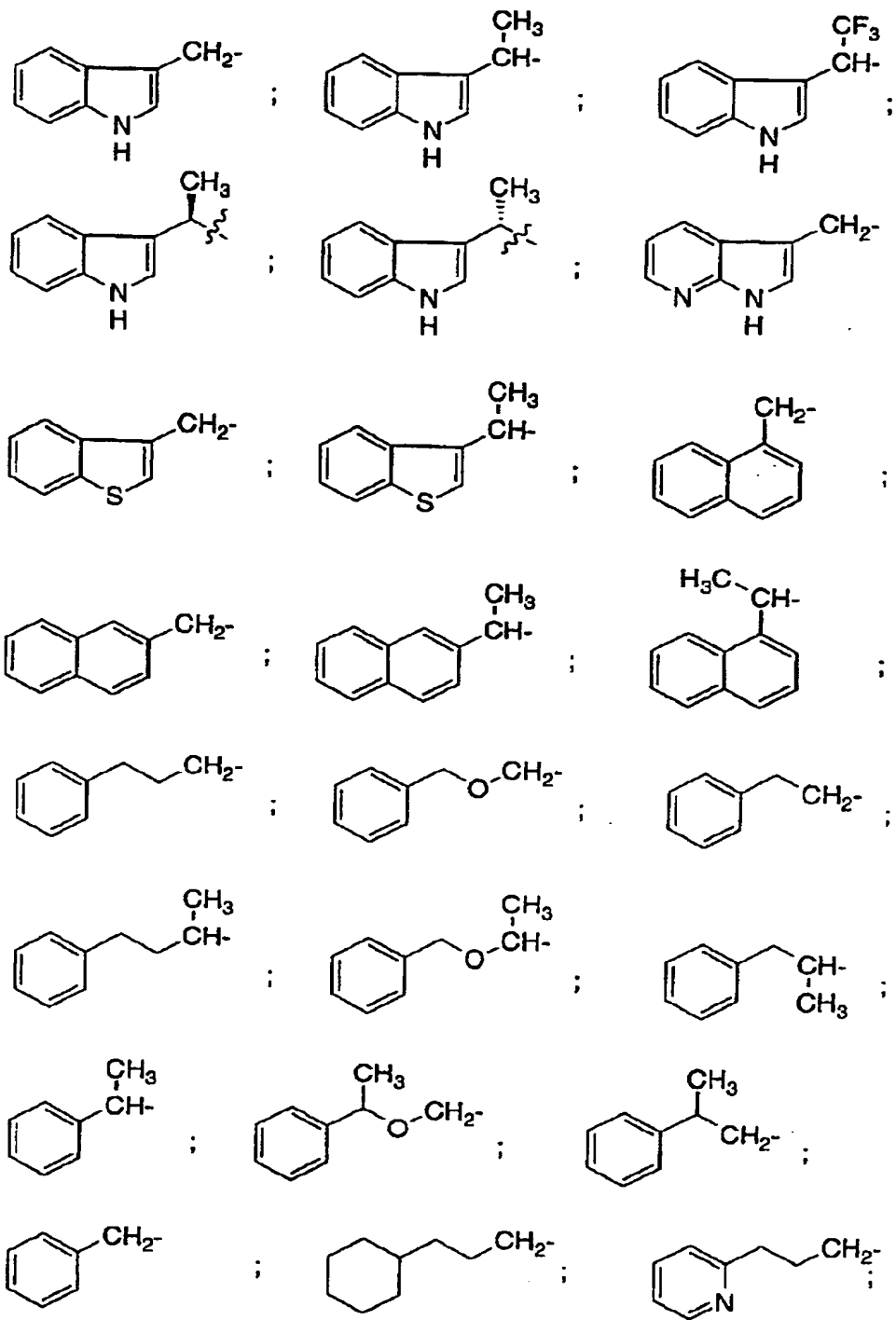
である請求項 5 に記載の化合物。

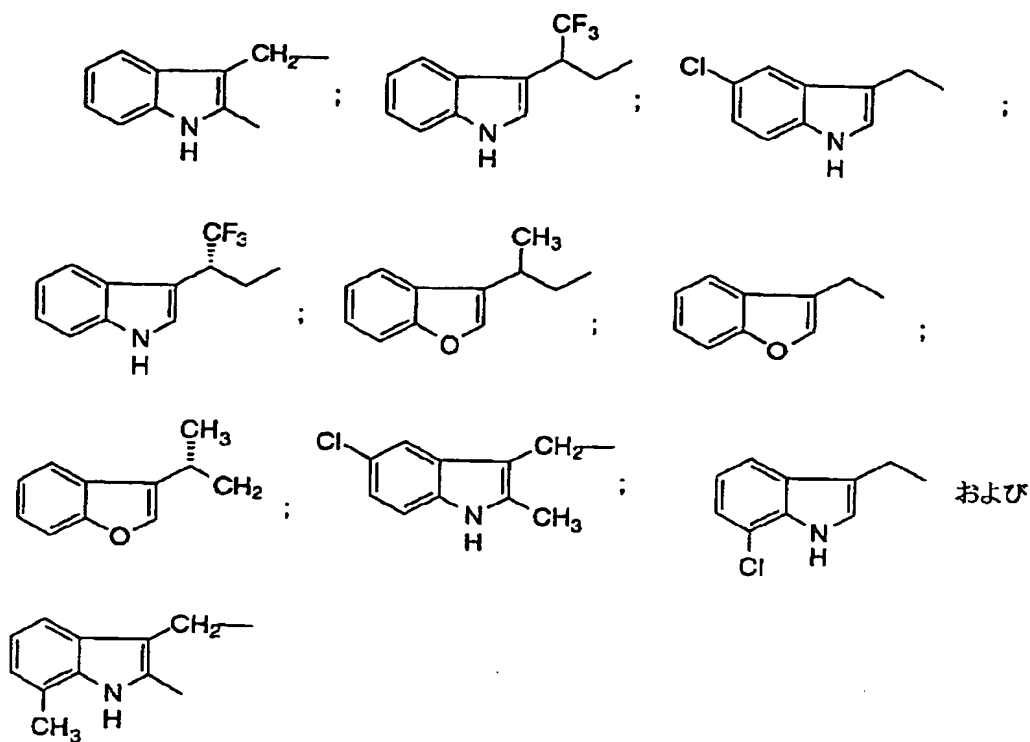
8.  $\nu$  が、1～3 個のハロゲン基、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$   
 $\text{R}^2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{CF}_3$ または 1H-テト  
ラゾール-5-イルで置換されていても良いフェニル、シタロヘキシルおよびシ  
クロペンチルからなる群から選択されるものを表す請求項 1 に記載の化合物。

9.  $\text{R}^6$  が H または  $-\text{NR}^4\text{R}^5$  を表す請求項 1 に記載の化合物。

10.  $\text{R}^6$  が H または  $-\text{NR}^4\text{R}^5$  を表し； $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  が独立に、 $\text{R}^2$ 、2, 2,  
2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピルおよび  $(\text{CH}_2)_3$ 、  
-シクロプロピルからなる群から選択される請求項 8 に記載の化合物。

11.  $\text{R}^1$  が下記の構造からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

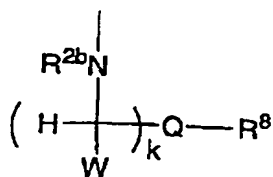




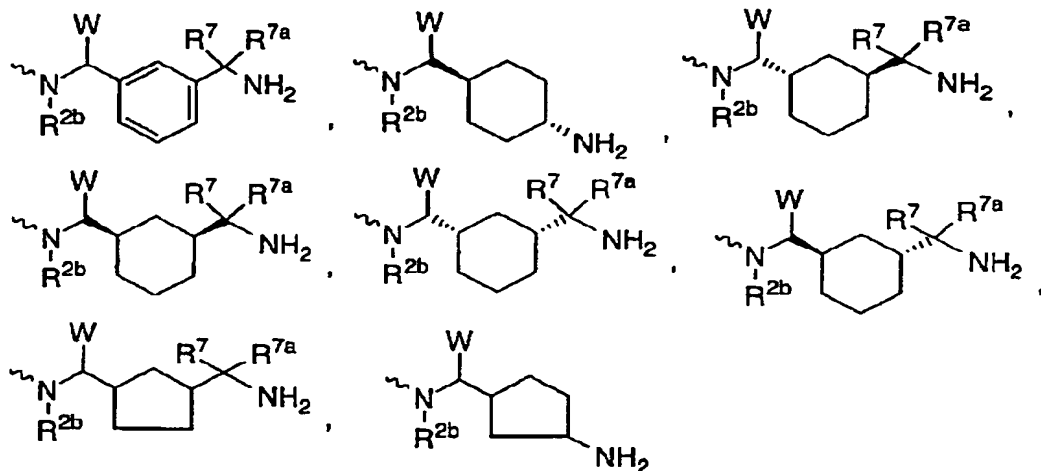
[上記構造において、アリール部分は、未置換であるかあるいは 1 ～ 3 個の C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキル、1 ～ 3 個のハロゲン、1 ～ 2 個の -OR<sup>2</sup>、メチレンジオキシ、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、1 ～ 2 個の CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、ニトロ、-N(R<sup>2</sup>)C(O)(R<sup>2</sup>)、-C(O)OR<sup>2</sup>、-C(O)N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>)、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>)、-N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>フェニルまたは -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>によって置換されている。]

12. R<sup>2</sup> が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよび t-ブチルから選択される請求項 1 に記載の化合物。

13.



が



からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

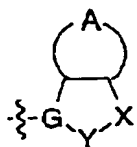
[上記構造において、フェニル基またはシクロアルキル基は、1～2 個の  $R^2$  基、1～3 個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$

または  $CF_3$  で置換されていても良い。]

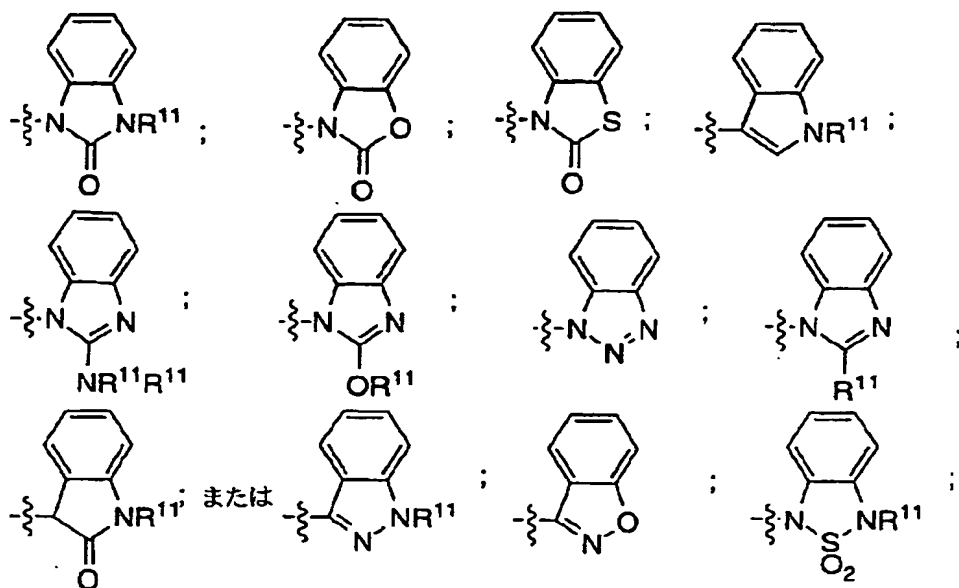
14. W が、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキルおよび  $(CH_2)_qC(O)OR^2$  からなる群から選択され；q が 0、1 または 2 である請求項 1 に記載の化合物。

15. E が  $-CO-$ 、 $-C(=N-CN)-$  および  $-SO_2-$  からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

16.

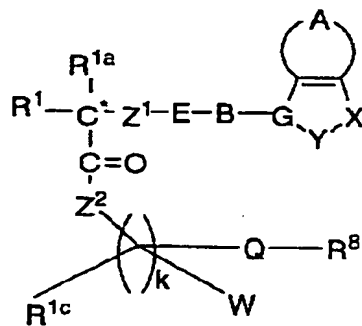


が下記の構造からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。



[上記構造において芳香環は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-1H$ -テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2R^2$ 、フェニル、 $N(R^2)C(O)N(R^2)$ または $-N(R^2)SO_2R^2$ によって置換されていても良い。]

17. 下記構造式 I' の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



式 I'

[式中、

$R^1$  は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリール、アリール ( $C_1 \sim C_6$ アルキル)、( $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) ( $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_5$ アルキル)- $K$ -

( $C_1 \sim C_8$  アルキル)

—、アリール ( $C_6 \sim C_{10}$  アルキル) —K— ( $C_1 \sim C_8$  アルキル) —および ( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル) ( $C_6 \sim C_{10}$  アルキル) —K— ( $C_1 \sim C_8$  アルキル) —からなる群から選択され；

Kは—O—、—S(O)—、—N(R<sup>2</sup>)C(O)—、—C(O)N(R<sup>2</sup>)—、—CR<sup>2</sup>=CR<sup>2</sup>—または—C≡C—であり；R<sup>2</sup>およびアルキルは、1～5個のハロゲン、S(O)、R<sup>2\*</sup>、1～3個のOR<sup>2\*</sup>またはC(O)OR<sup>2\*</sup>によってさらに置換されていても良く；アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され；該アリールは、未置換であるかあるいは1～3個の $C_1 \sim C_8$  アルキル、1～3個のハロゲン、1～2個の—OR<sup>2</sup>、メチレンジオキシ、—S(O)—、R<sup>2</sup>、1～2個のCF<sub>3</sub>基、—OCF<sub>3</sub>、ニトロ、—N(R<sup>2</sup>)C(O)(R<sup>2</sup>)、—C(O)OR<sup>2</sup>、—C(O)N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>)、1H-テトラゾール-5-イル、—SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>)、—N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>フェニルまたは—N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>から選択される置換基で置換されており；

R<sup>2</sup>は、水素、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>アリールおよ

び $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルからなる群から選択され；2個の $C_1 \sim C_8$  アルキル基が1個の原子上に存在する場合、それらの基が一体となって $C_3 \sim C_8$  環を形成していても良く、該環は酸素、硫黄またはNR<sup>3\*</sup>を有していても良く；R<sup>3\*</sup>は水素または水酸基によって置換されていても良い $C_1 \sim C_8$  アルキルであり；アリールは、前記において定義した通りであり；

R<sup>1\*</sup>は、水素および $C_1 \sim C_8$  アルキルからなる群から選択され；

R<sup>2\*</sup>は、水素および $C_1 \sim C_8$  アルキルであり；該アルキルは水酸基によって置換されていても良く；

R<sup>2b</sup>は、水素、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>アリール、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>、(C

H<sub>2</sub>)、ヘテロアリールおよび-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>OR<sup>2</sup>から選択され；

R<sup>1c</sup>は、水素、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>SR<sup>2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>OR<sup>2</sup>およびC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され；

Z<sup>1</sup>は、-O-、-CH<sub>2</sub>-および-NR<sup>2a</sup>からなる群から選択され；

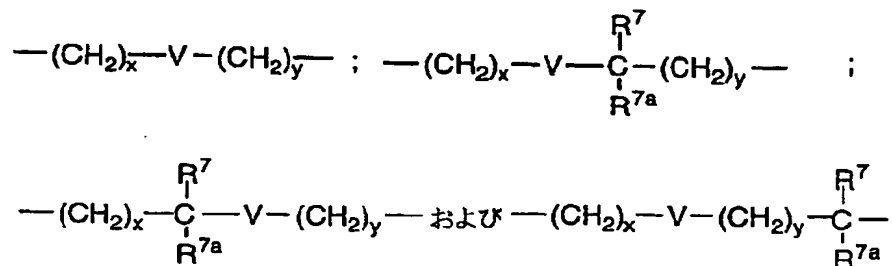
Z<sup>2</sup>は、-O-、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>2b</sup>-および-NR<sup>2b</sup>

からなる群から選択され；Z<sup>2</sup>がNR<sup>2b</sup>である場合、それはR<sup>1c</sup>、Qおよび／またはWと連結してC<sub>5</sub>-環を形成していても良く、該環は酸素、S(O)<sub>2</sub>もしくはNR<sup>2a</sup>によって中断されていても良く；

Wは、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>C(O)OR<sup>2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>OR<sup>2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>OC(O)R<sup>2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>C(O)R<sup>2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>N(R<sup>2</sup>)C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>OC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>N(R<sup>2</sup>)C(O)OR<sup>2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、R<sup>2</sup>、N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>およびOR<sup>2</sup>で置換されていても良く；R<sup>2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>および(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>は、1~2個のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、OR<sup>2</sup>、C(O)OR<sup>2</sup>、1~3個のハロゲンで置換されていても良く；該アリールは、1~

3個のハロゲン、-OR<sup>2</sup>、-CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>2</sup>、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

Qは下記の構造からなる群から選択され；

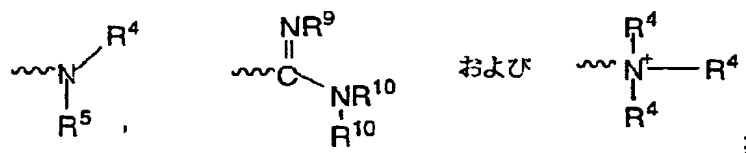


式中、 $x$  および  $y$  は独立に 0、1、2、3、4、5、6 であり；

$\text{V}$  は、 $\text{C}_{1-6}$  の非芳香族の単環系もしくは二環系またはベンゼン、ナフタレンなどの芳香環であり；該芳香環または非芳香環は、1～2個の $\text{R}^2$ 、1～3個のハロゲン、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{CF}_3$ または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合、それらの異性体はいずれも含まれ；

$\text{R}^7$  および  $\text{R}^{7a}$  は独立に、トリフルオロメチルまたは $\text{R}^2$ であり；

$\text{R}^8$  は、



からなる群から選択され；

$\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は独立に、 $\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NCN})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NC}(\text{O})\text{R}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{C}(=\text{NSO}_2\text{R}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NNO}_2)\text{NR}^2$ 、ヘテロアリアル、 $(\text{CH}_2)_d\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ 、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、 $(\text{CH}_2)_e$ シクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは $\text{R}^4$ と $\text{R}^5$ が一体となって、 $-(\text{CH}_2)_d-\text{L}_e$ 、 $(\text{CH}_2)_e-$ を形成することができ； $\text{L}_e$ は $-\text{C}(\text{R}^2)_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ または $-\text{N}(\text{R}^2)-$ であり； $d$  および  $e$  は独立に 1～3 であっ



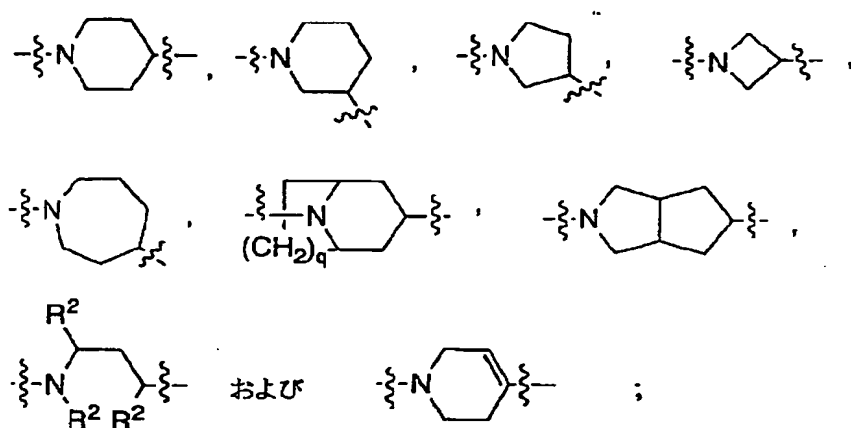
て；前記ヘテロアリールおよび $R^2$ は、1～3個の

$C_{1-6}$ アルキル基、1～7個のハロゲン、 $N(R^2)_2$ 、 $OR^2$ 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OC(O)R^2$ 、 $S(O)_2R^2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；該ヘテロアリールは、ピリジル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアゾリルまたはピラジニルであり；

Eは、 $-SO_2-$ 、 $-CO(C(R^2)_2)-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$ および $-C(=N-SO_2N(R^2)_2)-$ からなる群から選択され；

$R^9$ および $R^{10}$ は独立にH、 $C_{1-6}$ アルキルであるか、または両者が一体となって $C_{5-6}$ 環を表しても良く、該環は1～5個のハロゲン、 $OR^2$ または $S(O)_2R^2$ によって置換されていても良く；

Bは下記の構造からなる群から選択される非環状構造、複素環または二環式複素環からなる群から選択され；



この場合、 $C_1 \sim C_6$ アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

( $\xi$ )

によって、結合箇所が示してあり； $R^2$ および $(CH_2)_p$ は上記で説明した通りであり；

GはN、CHまたはC＝であり；

Yは、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(OR^{11})=$ 、 $-C(SR^{11})=$ 、 $-C(NR^{11})=$ 、 $=N-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $=NC(O)-$ または $-C(R^{11})_2-$ であり；

Xは $-N(R^{11})-$ 、 $=N-$ 、 $=N-C(R^{11})_2-$ 、 $-N(R^{11})C(R^{11})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(R^{11})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-C(R^{11})_2-$ または $C(R^{11})_2$ であり；

$R^{11}$ はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_pOR^2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_pN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)C(O)R^2$ 、 $(CH_2)_2$ ヘテロアリール、 $(CH_2)_pN(R^2)SO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^2)_2$ または $-(CH_2)_pC(O)OR^2$ であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり；該ヘテロアリールは $R^2$ 、 $OR^2$ 、 $CF_3$ または $N(R^2)_2$ によって置換されていても良く；pは0～3であり；

Aは、融合アリールもしくはヘテロアリール基(そのうちの1～4個の原子がN、Oおよび/またはSのヘテロ原子である)あるいはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基(そのうちの1～3個の原子がN、Oおよび/またはSのヘテロ原子である)であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は5～10個の原子を有し、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)_pR^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、1H-テトラゾール-5-イル、 $-SO_2$ 、

$N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニル、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)$ または $-N(R^2)SO_2R^2$ で置換されていても良く；位置異性体が存在する場合、全ての異性体が含まれ；

k は 0 ～ 1 の整数であり ; k が 0 の場合、Q は Z<sup>2</sup> に直接結合しており ;

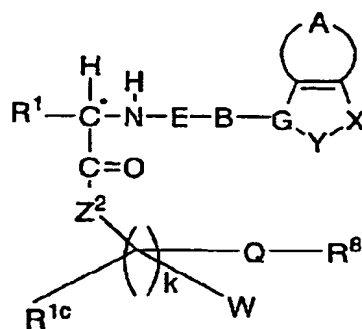
m は 0 ～ 2 の整数であり ;

n は 0 ～ 3 の整数であり ;

q は 0 ～ 3 の整数であり ;

t は 0 ～ 3 の整数である。]

18. 下記構造式 I b を有する請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



式 Ib

[ 式中、

R¹ は、C<sub>1</sub> ～ C<sub>10</sub> アルキル、アリール、アリール (C<sub>1</sub> ～

C<sub>6</sub> アルキル)、(C<sub>3</sub> ～ C<sub>7</sub> シクロアルキル) (C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキル) -、(C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキル) - K - (C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキル) -、アリール (C<sub>6</sub> ～ C<sub>10</sub> アルキル) - K - (C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキル) - および (C<sub>3</sub> ～ C<sub>7</sub> シクロアルキル) (C<sub>6</sub> ～ C<sub>10</sub> アルキル) - K - (C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキル) - からなる群から選択され ;

K は - O -、- S (O)<sub>2</sub> -、- N (R²) C (O) -、- C (O) N (R²) -、- C R² = C R² - または - C ≡ C - であり ; R² およびアルキルは、1 ～ 5 個のハロゲン、S (O)<sub>2</sub> R²、1 ～ 3 個の O R² または C (O) O R² によってさらに置換されていても良く ; アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルから選択され ; 該アリールは、未置換であるかあるいは 1 ～ 3 個の C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキル、1 ～ 3 個のハロゲン、1 ～ 2 個の - O R²、メチレンジオキシ、- S (O)<sub>2</sub> R²、1

～2個の $\text{CF}_3$ 基、 $-\text{OCF}_3$ 、ニトロ、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})(\text{R}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$ 、 $-1\text{H-テトラゾール-5-イル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2$ フェニルまたは $-\text{N}$

$(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{R}^2$ から選択される置換基で置換されており；

$\text{R}^2$ は、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_x$ アリールおよび $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキルから選択され；2個の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル基が1個の原子上に存在する場合、それらの基が一体となって $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 環を形成していても良く、該環は酸素、硫黄または $\text{NR}^{3a}$ を有していても良く； $\text{R}^{3a}$ は水素または水酸基によって置換されていても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルであり；

$\text{R}^{2a}$ は、水素および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルであり；該アルキルは水酸基によって置換されていても良く；

$\text{Z}^2$ は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^{2b}-$ および $-\text{NR}^{2b}$ からなる群から選択され； $\text{Z}^2$ が $\text{NR}^{2b}$ である場合、それは $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{Q}$ および/または $\text{W}$ と連結して $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 環を形成していても良く、該環は酸素、 $\text{S}(\text{O})_x$ もしくは $\text{NR}^{2a}$ によって中断されていても良く；

$\text{R}^{2b}$ は、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_x$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_x\text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_x$ ヘテロアリールまたは $-(\text{CH}_2)_x\text{OR}^2$ から選択され；

$\text{R}^{1a}$ は、水素および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルからなる群から選択

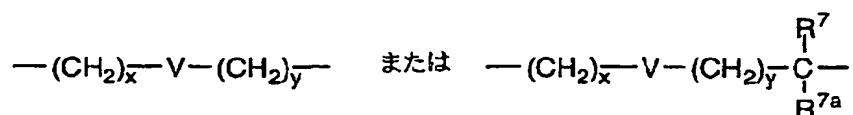
され；

$\text{W}$ は、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_x$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_y$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{O})_y\text{R}^2$ および $(\text{CH}_2)_x$ ヘテロアリールからなる群

から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 $R^2$ 、 $N(R^2)_2$  および  $OR^2$  で置換されていても良く； $R^2$ 、 $(CH_2)_4$  および  $(CH_2)_3$  は、1～2個の  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $OR^2$ 、 $C(O)OR^2$ 、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；該アリールは、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$  または 1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても

良く；

Q は下記の構造であり；

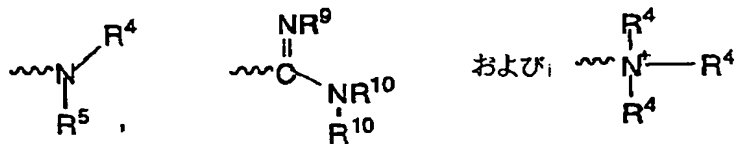


式中、 $x$  および  $y$  は独立に 0、1、2、3、4 であり；

V は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンからなる  $C_{3-8}$  の非芳香族の単環系もしくは二環系またはベンゼン、ナフタレンなどの芳香環であり；該芳香環または非芳香環は、1～2個の  $R^2$ 、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$  または 1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；あるいは Q と  $R^6$  とが連結して、 $C_{3-8}$  の環を形成していても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合、それらの異性体はいずれも含まれ；

$R^7$  および  $R^{7a}$  は独立に、トリフルオロメチルまたは  $R^2$  であり；

$R^8$  は、



からなる群から選択され；

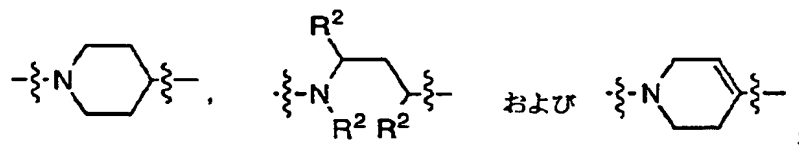
$R^4$ および $R^5$ は独立に、 $R^2$ 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NCN)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NC(O)R^2)N(R^2)_2$ 、 $C(=NSO_2R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NNO_2)NR^2$ 、ヘテロアリアル、 $(CH_2)_dCO_2R^2$ 、 $-C(=O)N(R^2)_2$ 、 $-C(=S)N(R^2)_2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、 $(CH_2)_e$ シクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは $R^4$ と $R^5$ が一体となって、 $-(CH_2)_d-L-(CH_2)_e-$ を形成することができ； $L$ は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-N(R^2)-$ であり； $d$ および $e$ は独立に1~3であって；前記ヘテロアリアルおよび $R^2$ は、1~3個の $C_{1-6}$ アルキル基、1~7個のハロゲン、 $N(R^2)_2$ 、 $OR^2$ 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OC(O)R^2$ 、 $S(O)_2R^2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C$

$(O)N(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；該ヘテロアリアルは、ピリジル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアゾリルまたはピラジニルであり；

$E$ は、 $-SO_2-$ 、 $-CO(C(R^2)_2)_2-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$ および $-C(=N-SO_2N(R^2)_2)-$ からなる群から選択され；

$R^9$ および $R^{10}$ は独立に $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキルであるか、または両者が一体となって $C_{5-6}$ 環を表しても良く、該環は1~5個のハロゲン、 $OR^2$ または $S(O)_2$ によって置換されていても良く；

$B$ は下記の構造からなる群から選択される非環状構造または複素環からなる群から選択され；



この場合、 $C_1 \sim C_p$ アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線



によって、結合箇所が示してあり； $R^1$ および $(CH_2)_p$ は上記で説明した通りであり；

GはN、CHまたはC＝であり；

Yは、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(OR^{11})=$ 、 $-C(SR^{11})=$ 、 $-C(NR^{11})=$ 、 $=N-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $=NC(O)-$ または $-C(R^{11})_2-$ であり；

Xは $-N(R^{11})-$ 、 $=N-$ 、 $=N-C(R^{11})_2-$ 、 $-N(R^{11})C(R^{11})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(R^{11})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-C(R^{11})_2-$ または $C(R^{11})_2$ であり；

$R^{11}$ はH、 $C_1 \sim C_p$ アルキル、 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_pOR^2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_pN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)C(O)R^2$ 、 $(CH_2)_2$ ヘテロアリール、 $(CH_2)_pN(R^2)SO_2C_1 \sim C_p$ アルキル、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^2)_2$ または $-(CH_2)_pC(O)OR^2$ であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり；該ヘテロアリールは $R^2$ 、 $OR^2$ 、 $CF_3$ または $N(R^2)_2$ によって置換されていても良く；pは0～3であり；

Aは、融合アリールもしくはヘテロアリール基(そのうちの

1～4個の原子がN、Oおよび／またはSのヘテロ原子である)あるいはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基(そのうちの1～3個の原子がN、Oおよび／またはSのヘテロ原子である)であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は5～10個の原子を有し、1～3個の $C_1 \sim C_p$ アルキル、ハロゲン、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、1H-テトラゾール-5-イル、-

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2$ フェニル、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)$   
 または $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{R}^2$ で置換されていても良く；位置異性体が存在する場合、全ての異性体が含まれ；

k は 0 ～ 1 の整数であり；k が 0 の場合、Q は  $\text{Z}^2$  に直接結合しており；

m は 0 ～ 2 の整数であり；

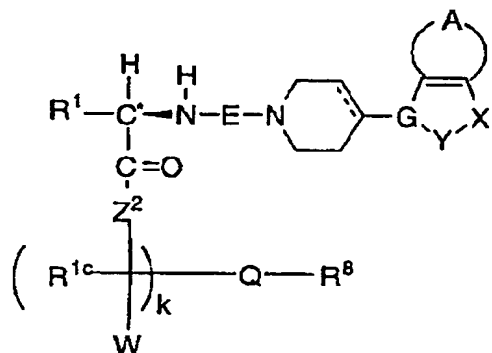
n は 0 ～ 3 の整数であり；

q は 0 ～ 3 の整数であり；

t は 0 ～ 3 の整数である。]

19. 下記構造式 Ic を有する請求項 1 に記載の化合物あるい

は該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



式 Ic

[式中、

$\text{R}^1$  は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$  アルキル、アリール、アリール ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル)、( $\text{C}_5 \sim \text{C}_7$  シクロアルキル) ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル) -、( $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル) - O - ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル) - およびアリール ( $\text{C}_6 \sim \text{C}_8$  アルキル) - O - ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル) - からなる群から選択され； $\text{R}^2$  およびアルキルは、1 ～ 5 個のハロゲン、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{R}^{2*}$ 、1 ～ 3 個の  $\text{OR}^{2*}$  または  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2*}$  によってさらに置換されていても良く；アリールは、フェニル、ナフチル、ピフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルから選択され；該アリールは、未置換であるかあるいは 1 ～



3 個の  $C_1 \sim C_6$  アルキル、1 ～ 3 個のハロゲン、1 ～ 2 個の  $-OR^2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)_2R^2$ 、1 ～ 2 個の  $CF_3$  基、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)(R^2)$ 、 $-1H$  テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)(R^2)$ 、 $-N(R^2)SO_2$  フェニルまたは  $-N(R^2)SO_2R^2$  から選択される置換基で置換されており；

$R^2$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $(CH_2)_4$  アリールおよび  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルから選択され；2 個の  $C_1 \sim C_6$  アルキル基が 1 個の原子上に存在する場合、それらの基が一体となって  $C_3 \sim C_6$  環を形成していても良く、該環は酸素、硫黄または  $NR^{2*}$  を有していても良く； $R^{2*}$  は水素または水酸基によって置換されていても良い  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^{2*}$  は、水素および  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；該アルキルは水酸基によって置換されていても良く；

$Z^2$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2b}-$  および  $-NR^{2b}$  からなる群から選択され； $Z^2$  が  $NR^{2b}$  である場合、それは  $R^{1a}$ 、 $Q$  および  $/$  または  $W$  と連結して  $C_3 \sim C_6$  環を形成していても良く；

$R^{2b}$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $(CH_2)_4$  アリール、 $-(CH_2)_4CO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_4CON(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4OH$ 、 $(CH_2)_4CF_3$ 、 $(CH_2)_4$  ヘテロアリールまたは  $-(CH_2)_4OR^2$  から選択され；

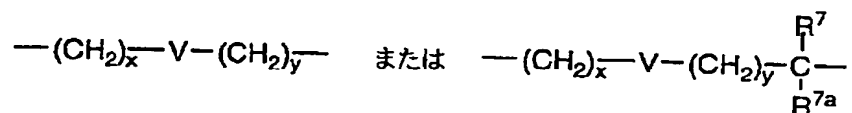
$R^{1a}$  は、水素および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から選択され；

$W$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $(CH_2)_4$  アリール、 $-(CH_2)_4C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_4OR^2$ 、 $-(CH_2)_4OC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_4C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_4C(O)(CH_2)_4$  アリール、 $-(CH_2)_4C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)SO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4OC(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4S(O)_2R^2$  および  $(CH_2)_4$  ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 $R^2$ 、 $N(R^2)_2$  お

よび  $OR^2$  で置換されていても良く；  $R^2$ 、 $(CH_2)_4$  および  $(CH_2)_3$  は、

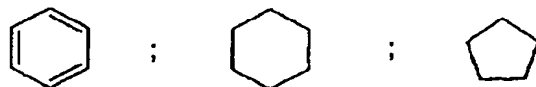
1～2個の  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $OR^2$ 、 $C(O)OR^2$ 、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；該アリールは、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$  または 1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

Q は下記の構造であり；



式中、 $x$  および  $y$  は独立に 0、1、2、3 であり；

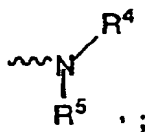
V は下記のものであり；



上記の芳香環または非芳香環は、1～2個の  $R^2$ 、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$  または 1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合には、それら異性体は全て含まれ；

$R^7$  および  $R^{7a}$  は独立に、トリフルオロメチルまたは  $R^2$  であり；

$R^8$  は、



であり；

$R^4$  および  $R^5$  は独立に、 $R^2$ 、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、 $(CH_2)_3$  シクロプロピルまたは  $(CH_2)_2CO_2R^2$

からなる群から選択され；

Eは、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{NO}_2)-$  および  $-\text{C}(=\text{N}-\text{SO}_2\text{NH}_2)-$  からなる群から選択され；

$\text{R}^0$  および  $\text{R}^{10}$  は独立にHまたは $\text{C}_{1-8}$ アルキルであり；

GはN、CHまたはC=であり；

Yは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{11})=$ 、 $-\text{C}(\text{SR}^{11})=$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{11})=$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $=\text{NC}(\text{O})-$  または  $-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$  であり；

Xは $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $=\text{N}-$ 、 $=\text{N}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-$

$\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$  または  $\text{C}(\text{R}^{11})_2$  であり；

$\text{R}^{11}$  はH、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_2$ ヘテロアリール、 $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2$   $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$  または  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$  であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり；該ヘテロアリールは $\text{R}^2$ 、 $\text{OR}^2$ 、 $\text{CF}_3$  または  $\text{N}(\text{R}^2)_2$  によって置換されていても良く；pは0～3であり；

Aは、融合アリールもしくはヘテロアリール基(そのうちの1～4個の原子がN、Oおよび/またはSのヘテロ原子である)あるいはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基(そのうちの1～3個の原子がN、Oおよび/またはSのヘテロ原子である)であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は5～10個の原子を有し、1～3個の $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{OR}^2$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、ニトロ、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-$

$\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、1H-テトラゾール-5-イル、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-$

$N(R^2)SO_2$ フェニル、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)$  または  $-N(R^2)SO_2R^2$  で置換されていても良く；位置異性体が存在する場合、全ての異性体が含まれ；

$k$  は 0 ～ 1 の整数であり； $k$  が 0 の場合、 $Q$  は  $Z^2$  に直接結合しており；

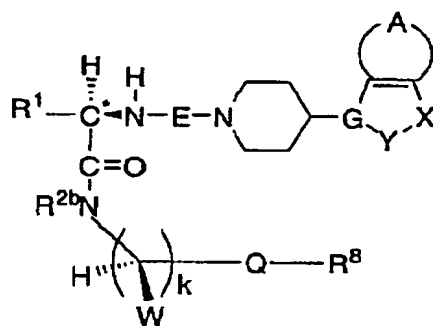
$m$  は 0 ～ 2 の整数であり；

$n$  は 0 ～ 3 の整数であり；

$q$  は 0 ～ 3 の整数であり；

$t$  は 0 ～ 3 の整数である。]

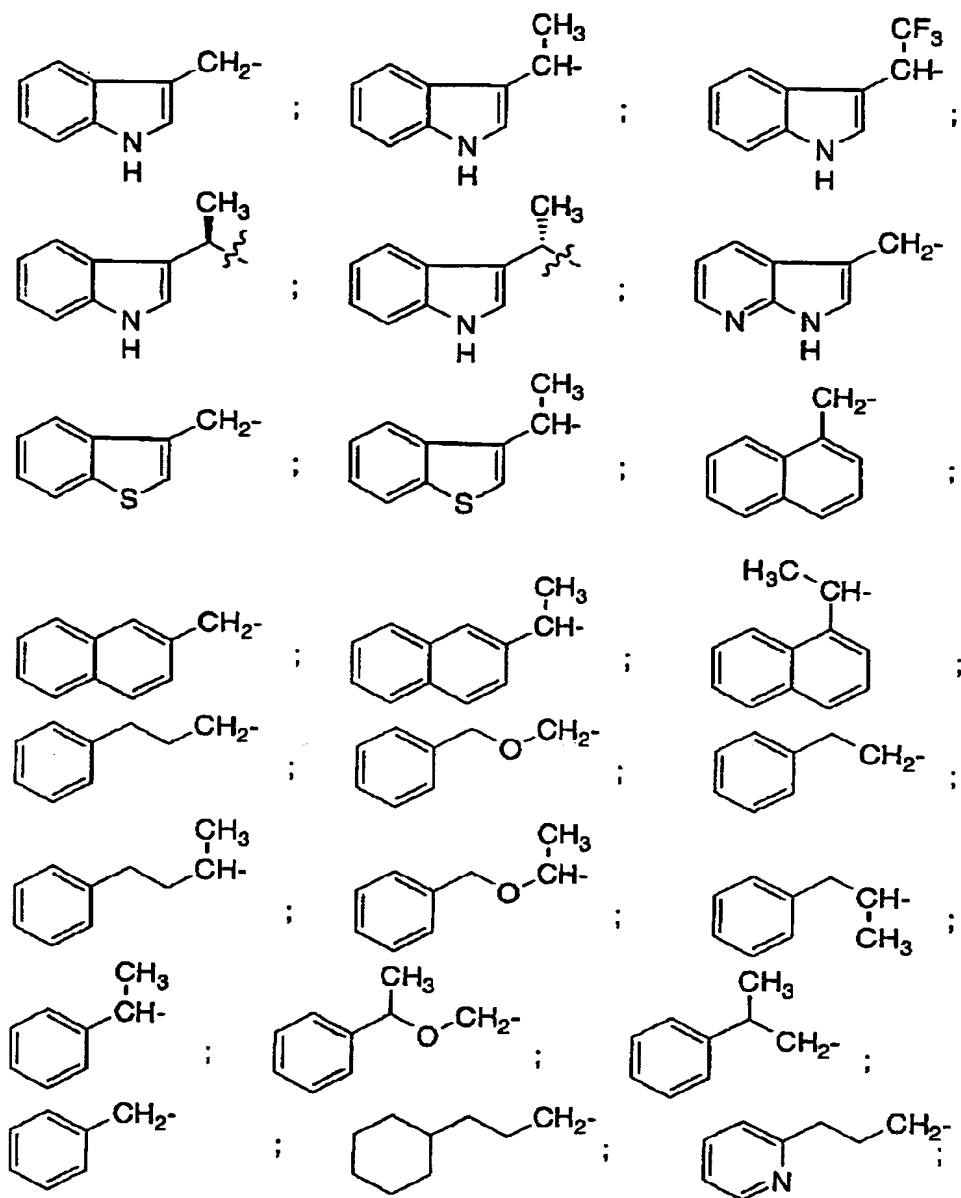
20. 下記式 Id の構造を有する請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



式 Id

[式中、

$R^1$  は下記の構造からなる群から選択され；

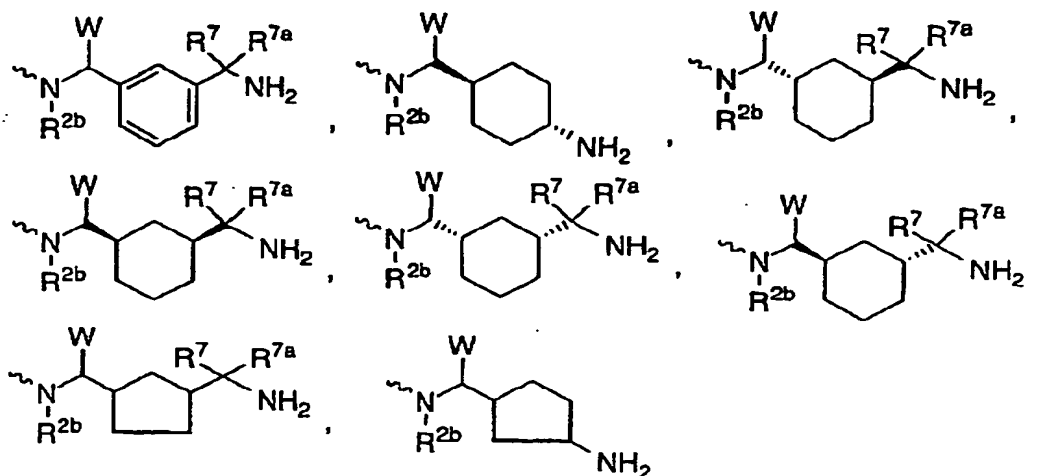




R<sup>2</sup> は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ

$$\begin{array}{c} \text{R}^{2b}\text{N} \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{Q} \\ \text{W} \end{array} \text{--- R}^8$$

は



であり；

上記においてフェニル基またはシクロアルキル基は、1～2個の $R^2$ 、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$ または $CF_3$ で置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合には、それら異性体は全て含まれ；

Wは、水素、 $C_1\sim C_4$ アルキルまたは $(CH_2)_4$ 、 $C(O)OR^2$ からなる群から選択され；

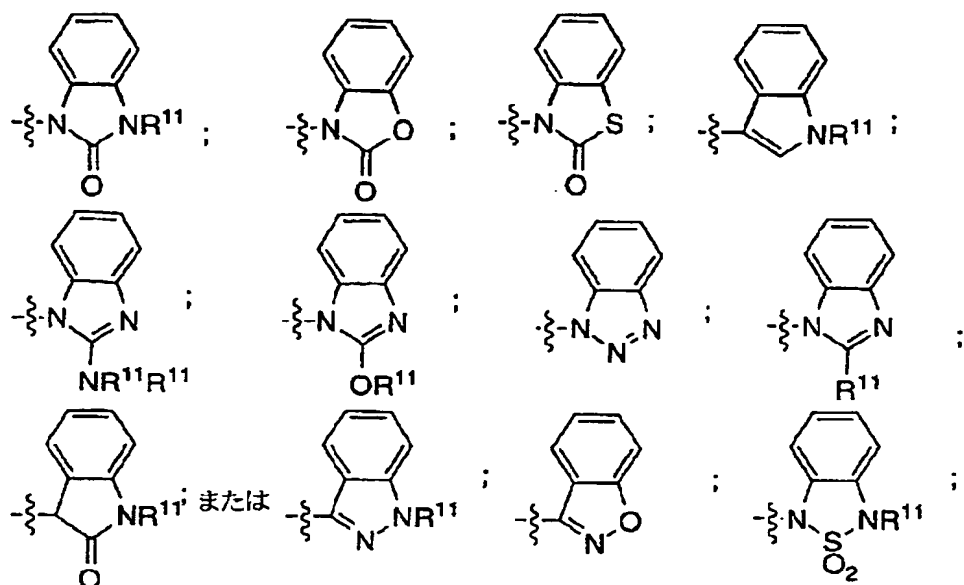
$R^7$ および $R^{7a}$ は独立に、トリフルオロメチルまたは $R^2$ であり；

$R^{2b}$ は水素、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $(CH_2)_4$ 、 $CF_3$ または $(CH_2)_3$ ヘテロアリールから選択され；

Eは、 $-CO-$ 、 $-C(=N-CN)-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択され；



は、



であり；

上記において芳香環は、1～3個のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、 $-\text{OR}^2$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、ニトロ、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})(\text{R}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{1H-テトラゾール-5-イル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{フェニル}$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)$ または $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{R}^2$ で置換されていても良く；

$\text{R}^{11}$ はH、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_p$ ヘテロアリール、 $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2$ 、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ または $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり；該ヘテロアリールは $\text{R}^2$ 、 $\text{OR}^2$ 、 $\text{CF}_3$ または $\text{N}(\text{R}^2)_2$ によって置換されていても良く；pは0～3であり；

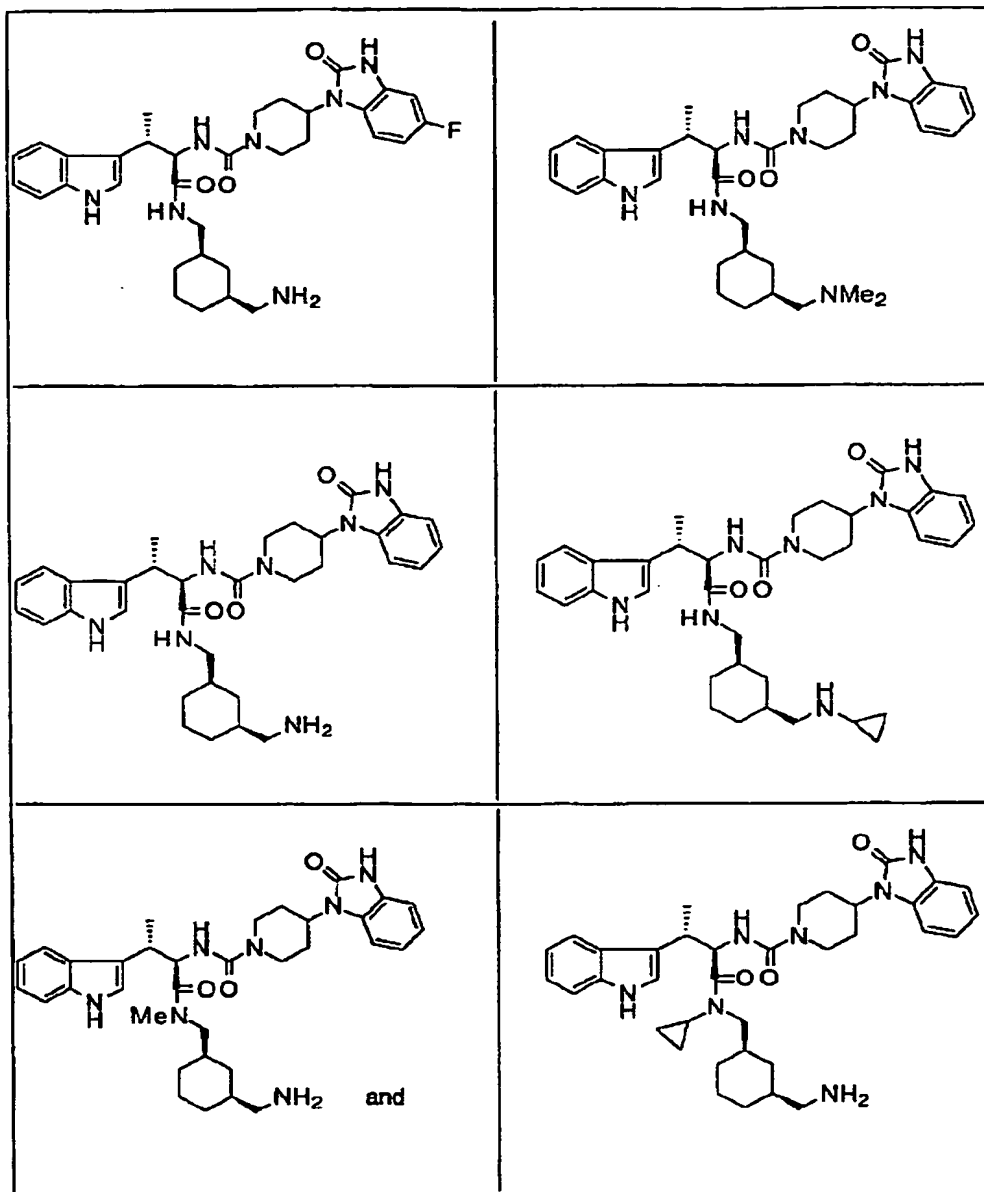
mは0～2の整数であり；

nは0～3の整数であり；

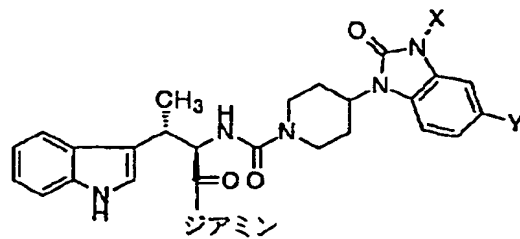
qは0～3の整数である。]



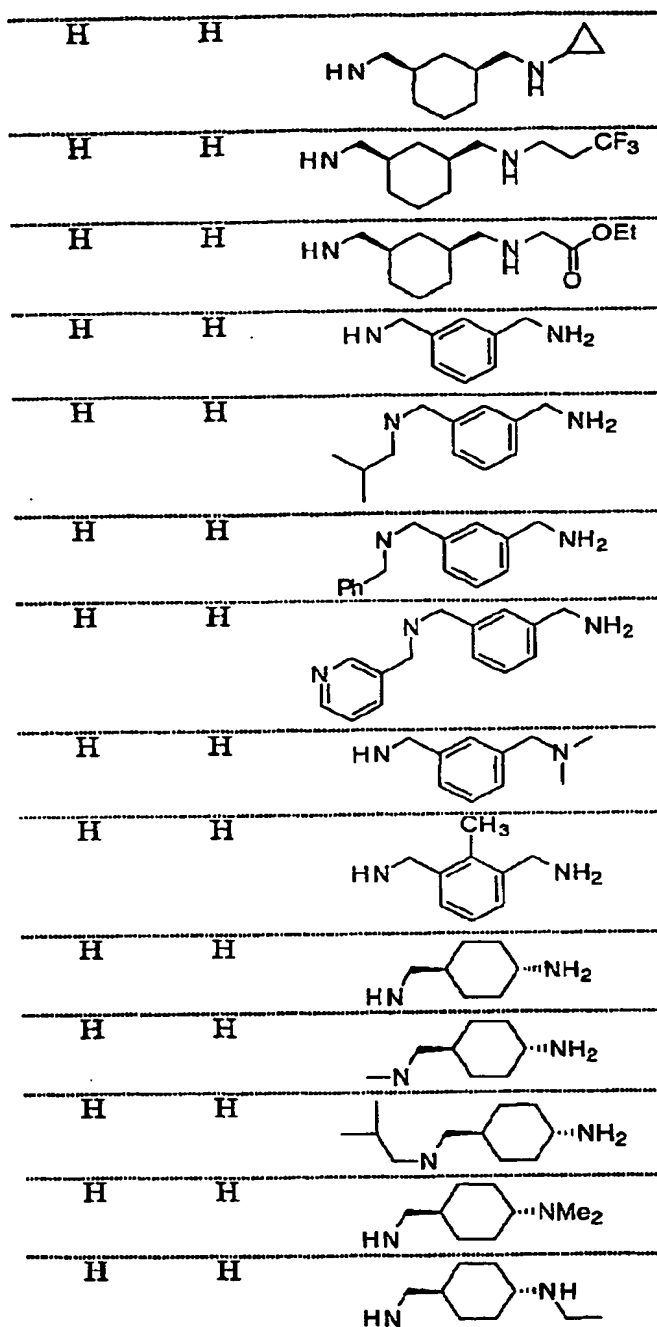
21. 下記の群から選択される請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



22. 以下の表 I に示してある請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。

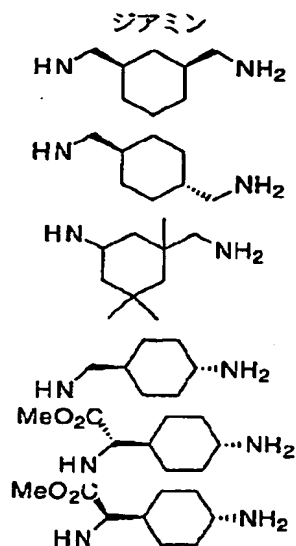
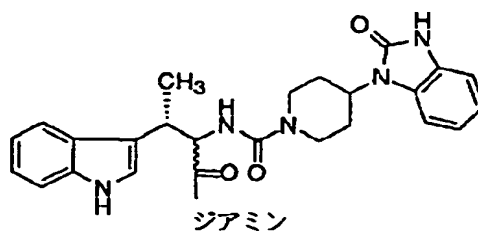


X	Y	ジアミン
H	H	 トランス
H	H	 シス
H	H	
H	H	
H	H	
H	H	
H	H	
H	H	
H	H	



H	H	
H	H	
H	H	
H	Cl	
エチル	H	
H	F	
エチル	H	
H	H	
H	H	
H	H	

23. 以下の表 I I に示してある請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



24. 糖尿病治療を必要とする哺乳動物での糖尿病治療方法において、該哺乳動物に対して、有効量のソマトスタチン作働薬を投与する段階を有することを特徴とする方法。

25. 糖尿病治療を必要とする哺乳動物での糖尿病治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項1に記載のソマ

トスタチン作働薬を投与する段階を有する方法。

26. 糖尿病治療を必要とする哺乳動物での糖尿病治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項1に記載の経口活性なソマトスタチン作働薬を投与する段階を有する方法。

27. 先端肥大症治療を必要とする哺乳動物での先端肥大症治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項1に記載のソマトスタチン作働薬を投与する段階を有する方法。

28. 再狭窄治療を必要とする哺乳動物での再狭窄治療方法であって、該哺乳動

物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作働薬を投与する段階を有する方法。

29. 抑鬱の治療または予防を必要とする哺乳動物での抑鬱治療または予防方法において、該哺乳動物に対して、有効量のソマトスタチン作働薬を投与する段階を有することを特徴とする方法。

30. 抑鬱の治療または予防を必要とする哺乳動物での抑鬱治療または予防方法において、該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作働薬を投与する段階を有することを特徴とする方法。

31. 癌治療を必要とする哺乳動物での癌治療方法であって、

該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作働薬を投与する段階を有する方法。

32. 過敏性腸症候群治療を必要とする哺乳動物での過敏性腸症候群治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作働薬を投与する段階を有する方法。

33. 疼痛治療を必要とする哺乳動物での疼痛治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作働薬を投与する段階を有する方法。

34. 糖尿病網膜症治療を必要とする哺乳動物での糖尿病網膜症治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作働薬を投与する段階を有する方法。

35. 請求項 1 に記載の化合物と医薬的に許容される担体を含有する医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

ソマトスタチン作働薬発明の背景

ソマトスタチンは、S S T - 1 4 (アミノ酸14個) およびS S T - 2 8 (アミノ酸28個) という2種類の形で存在する広く分布しているペプチドである。S S T は、強力な抗増殖効果を有するとともに、成長ホルモン、インシュリン、グルカゴン、膵酵素類および胃酸の分泌調節などの複数の機能を有する。

ソマトスタチンの作用機序には、高アフィニティ膜関連の受容体が介在している。5種類のソマトスタチン受容体 (S S T R 1 ~ 5) が知られている (Reisine, T; Bell, G. I., Endocrine Reviews 1995, 16, 427-442)。5種類の受容体はいずれも不均一に分布しており、薬理的に区別される。非常に多数のペプチド類縁体についての構造機能相関試験から、ソマトスタチンのT r p - L y s ジペプチドが高アフィニティ結合において重要であることが明らかになっている。従って、それらの受容体を利用できれば、サブタイプに対する選択的に活性なリガンドを設計して、その生理機能を明らかにし、臨床上の利用分野を導

き出すことが可能となる。例えば、サブタイプ選択的ペプチドを利用する研究から、ソマトスタチンサブタイプ2受容体 (S S T R 2) が、下垂体前葉からの成長ホルモン放出および膵臓からのグルカゴン放出の阻害に介在し、S S T R 5 選択的作働薬がインシュリン放出を阻害することを示す証拠が得られている。その結果は、糖尿病治療におけるS S T R 2 選択的類縁体の有用性と本発明の化合物の多くがその選択性を有することを示唆するものである。

さらに、本明細書に記載の新規化合物は、先端肥大症、網膜新血管新生、神経病性および内臓性の疼痛、過敏性腸症候群、慢性萎縮性胃炎、クローン病、慢性関節リウマチおよびサルコイドーシスなどの各種状態の治療において有用である。本発明の化合物は、細胞増殖を阻害し、乳癌および膵臓癌などのある種の腫瘍の退行を生じさせる。該化合物は、血管形成術後の再狭窄を予防するのに有用であり、非ステロイド系抗炎症薬 (N S A I D) 誘発潰瘍を予防し、大腸炎の治療および類囊胞黄斑浮腫の阻害において有用である。該化合物の中心的活性は、R

EM睡眠の促進および認識機能の向上などである。該化合物はさらに、鎮痛活性をも有し、例えば癌性疼痛、群発性頭痛お

よび術後疼痛の治療に有用であり、片頭痛発作および抑鬱の予防および治療において有用である。本明細書に記載の化合物は、例えば癌、再狭窄およびアテローム性動脈硬化を治療するためのラパマイシン (rapamycin) ならびに糖尿病治療におけるアンギオテンシン変換酵素阻害薬およびインシュリンなどの他の療法と併用することができる。本発明の化合物はさらに、天然ホルモンならびにオクトレオタイド (octreotide) およびセグリタイド (seglitide) などの該ホルモンのペプチド類縁体と比較して、大きさがかなり小さいことから、製剤が容易である。本発明の化合物の多くは、経口投与後に活性を示す。

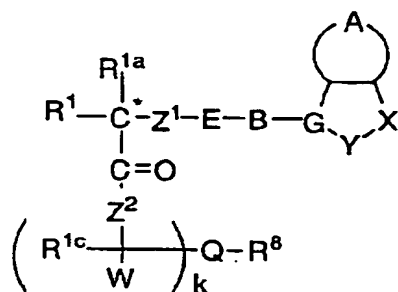
本発明は、ソマトスタチンの作働薬であって、ソマトスタチン受容体サブタイプ SSTR2 に対して選択的である化合物に関する。該化合物は、糖尿病、癌、先端肥大症、抑鬱、慢性萎縮性胃炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、網膜症、関節炎、内臓性および神経病性の両方の疼痛の治療および予防ならびに再狭窄の予防などでの多くの臨床的用途を有する。該化合物の多くが経口投与で活性である。そこで、本発明のある目的は、そのような化合物について説明することにある。別の目的は、該ソマトスタチン作働薬の具体的な好ましい立体異性体について説

明することにある。さらに別の目的は、そのような化合物の製造方法について説明することにある。別の目的は、該化合物の使用法および有効成分として該化合物を含有する組成物について説明することにある。これら以外の目的については、以下の説明を読むことで明らかになるであろう。

#### 発明の概要

本発明は、下記式 I によって表される化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩および水和物に関する。





I

式中、

$\text{R}^1$  は、 $-\text{C}_{1-10}$ アルキル、アリール、アリール ( $\text{C}_{1-6}$ アルキル)  $-$ 、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル ( $\text{C}_{1-6}$ アルキル)  $-$ 、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル $-K-$  ( $\text{C}_{1-6}$ アルキル)  $-$ 、アリール ( $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アルキル)  $-K-$  ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)  $-$  および  $\text{C}_{3-7}$

シクロアルキル ( $\text{C}_{6-10}$ アルキル)  $-K-$  ( $\text{C}_{1-5}$ アルキル)  $-$  からなる群から選択され；

$K$  は  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^2)-$  または  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  であり；

アルキル部分は、1～5個のハロゲン基、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2*}$ 、1～3個の $\text{OR}^{2*}$ 基または $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2*}$ によって置換されていても良く；

アリールは、フェニル、ナフチル、ピフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドリル、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され；

該アリール基は、未置換であるかあるいは1～3個の $\text{C}_{1-6}$ アルキル基もしくはハロゲン基、1～2個の $-\text{OR}^{2*}$ 基、メチレンジオキシ、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、1～2個の $\text{CF}_3$ 基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})(\text{R}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、1H-テトラゾール-5-イル、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2$ フェニルまたは $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{R}^2$ によって置換されており；

$R^2$  は、H、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-(CH_2)_t-$  アリールおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され；2個の  $R^2$  基が存在する場合、それらの基が一体となって  $C_{3-8}$  環を形成していても良く、該環はO、Sまたは  $NR^{2*}$  によって中断されていても良く； $R^{2*}$  は水素またはOHによって置換されていても良い  $C_{1-3}$  アルキルであり；

t は 0 ~ 3 の整数であり；

$R^2$  がH以外である場合、 $R^2$  は 1 ~ 5 個のハロゲン基、 $S(O)_m R^{2*}$ 、1 ~ 3 個の  $OR^{2*}$  基または  $C(O)OR^{2*}$  によって置換されていても良く；

$R^{2*}$  は、H、またはOHによって置換されていても良い  $C_{1-3}$  アルキルであり；

m は 0、1 または 2 であり；

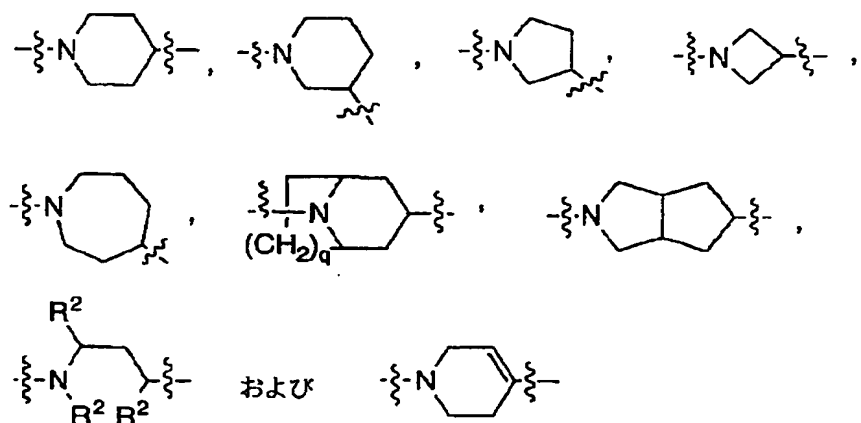
$R^{1*}$  は、Hまたは  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$Z^1$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$  および  $-NR^{2*}$  からなる群から選択され；

E は、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO(C(R^2)_2)-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$  および  $-C(=N-SO_2N(R^2)_2)-$  からなる群から選択され；

n は 0 ~ 3 の整数であり；

B は下記の構造からなる群から選択され；



( 3 )

によって示してあり； $q$  は 0、1、2 または 3 であり；上記の環は  $C_{1-6}$  アルキルによって置換されていても良く； $R^2$  および  $(CH_2)_p$  基は前述のように置換されていても良く；



は、芳香族または非芳香族の 5 ～ 6 員環構造を表し；

$G$  は  $N$ 、 $CH$  または  $C$  であり；

$Y$  は、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(OR^{11})-$ 、 $-C$

$(SR^{11})-$ 、 $-C(NR^{11})-$ 、 $=N-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $=NC(O)-$  または  $-C(R^{11})_2-$  であり；

$X$  は  $-N(R^{11})-$ 、 $=N-$ 、 $=N-C(R^{11})_2-$ 、 $-N(R^{11})C(R^{11})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(R^{11})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-C(R^{11})_2-$  または  $C(R^{11})_2$  であり；

$R^{11}$  は  $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_pOR^2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)C(O)R^2$ 、 $(CH_2)_2$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_pN(R^2)SO_2C_{1-6}$  アルキル、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^2)_2$  または  $-(CH_2)_pC(O)OR^2$  であり；ヘテロアリールは、ピラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリルおよびトリアゾリルから選択され；該ヘテロアリールは  $R^2$ 、 $OR^2$ 、 $CF_3$  または  $N(R^2)_2$  によって置換されていても良く、 $p$  は 0 ～ 3 であり；



は、 $O$ 、 $S$  および  $N$  から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 10 員の融合アリールもしくはヘテロアリール基あるいは  $O$ 、 $S$  および  $N$  から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有

する5～10員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、1～3個の $C_{1-6}$ アルキルもしくはハロゲン基、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、1H-テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニル、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)$ または $-N(R^2)SO_2R^2$ で置換されていても良く；

$Z^2$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2b}-$ および $-NR^{2b}$ からなる群から選択され；

$R^{2b}$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_4$ -アリール、 $-(CH_2)_4CO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_4CON(R^2)_2$ および $-(CH_2)_4OR^2$ からなる群から選択され； $Z^2$ が $NR^{2b}$ である場合、それは $R^{1a}$ 、QまたはWと連結して $C_{3-6}$ 環を形成していても良く、該環はO、 $S(O)_2$ もしくは $NR^{2a}$ によって中断されていても良く；

$R^{1a}$ は、H、 $-(CH_2)_4SR^2$ 、 $-(CH_2)_4OR^2$ および $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され；

Wは、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_4$ アリール、 $-(CH_2)_4C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_4OR^2$ 、 $-(CH_2)_4OC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_4C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_4C(O)(CH_2)_4$ アリール、 $-(CH_2)_4C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)SO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4OC(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4S(O)_2R^2$ および $-(CH_2)_4$ -ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリール部分は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびピラジニルから選択され、 $R^2$ 、 $N(R^2)_2$ または $OR^2$ で置換されていても良く；

$R^2$ がH以外である場合、Wの該 $R^2$ 、 $(CH_2)_4$ および $(CH_2)_4$ 部分は1～2個の $C_{1-6}$ アルキル、 $OR^{2a}$ 、 $C(O)OR^{2a}$ または1～3個のハロゲン基で

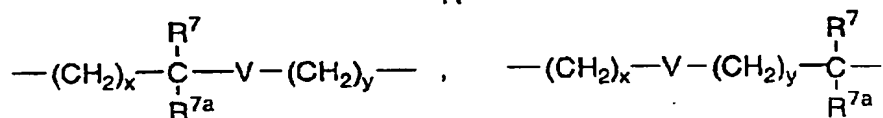
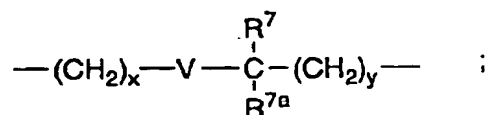
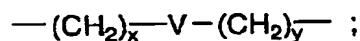
置換されていても良く；

Wのアリール部分は、1～3個のハロゲン基、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_2$ 、

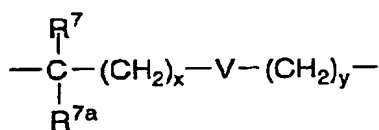
$R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$ または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

kは0もしくは1であり；kが0の場合、Qは $Z^2$ に直接結合しており；

Qは下記の構造からなる群から選択されるものを表し；



および



式中、xおよびyは独立に0、1、2、3、4、5または6であり；

Vは、6～12員の芳香族単環系もしくは二環系または3～12員の非芳香族単環系もしくは二環系であり；該環系は、1～2個の $R^2$ 基、1～3個のハロゲン基、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_2$ 、 $R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$ または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていて

も良く；

$R^7$ および $R^{7a}$ は独立に、 $CF_3$ または $R^2$ であり；

$R^8$ は、H、



からなる群から選択され；

$R^4$  および  $R^5$  は独立に、 $R^2$ 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NCN)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NC(O)R^2)N(R^2)_2$ 、 $C(=NSO_2R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NNO_2)NR^2$ 、ヘテロアリール、 $-C(=O)N(R^2)_2$ 、 $-C(=S)N(R^2)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピルおよび $-(CH_2)_3$ 、シクロプロピルからなる群から選択されるか；

あるいは $R^4$ と $R^5$ が一体となって、 $-(CH_2)_d-L-(CH_2)_e$ を表し；

$L$ は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-N(R^2)-$ であり；

$d$  および  $e$  は独立に 0 ～ 3 であって、 $d + e$  は 2 ～ 6 であり；

前記ヘテロアリールおよびH以外の $R^2$ は、1 ～ 3 個の $C_{1-6}$ アルキル基、1 ～ 7 個のハロゲン基、 $N(R^2)_2$ 、 $OR^2$ 、 $N$

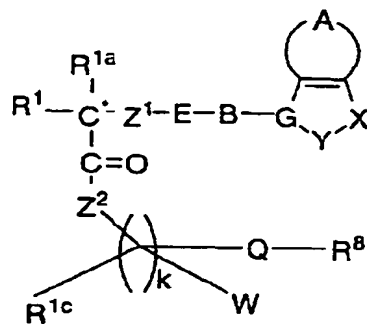
$(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OC(O)R^2$ 、 $S(O)_2R^2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$  またはメチレンジオキシで置換されていても良く；

$R^9$  および  $R^{10}$  は独立にHもしくは $C_{1-6}$ アルキルであるか、または両者が一体となって $C_{5-6}$ 環を表しても良く、該環は1 ～ 5 個のハロゲン基、 $OR^2$ または $S(O)_2R^2$ によって置換されていても良い。

医薬組成物および治療方法も含まれる。

#### 発明の詳細な説明

本発明の化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩および水和物は、下記構造式 I' によって表される。



式 I

式中、

$R^1$  は、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、アリール、アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル) ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -、( $C_1 \sim C_5$  アルキル) - K - ( $C_1 \sim C_5$  アルキル) -、アリール ( $C_6 \sim C_{10}$  アルキル) - K - ( $C_1 \sim C_5$  アルキル) - および ( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル) ( $C_6 \sim C_{10}$  アルキル) - K - ( $C_1 \sim C_5$  アルキル) - からなる群から選択され；

K は -O-、-S(O)-、-N( $R^2$ )C(O)-、-C(O)N( $R^2$ )-、-C( $R^2$ )=C( $R^2$ )- または -C≡C- であり； $R^2$  およびアルキルは、1～5 個のハロゲン、S(O)-、 $R^{2*}$ 、1～3 個の  $OR^{2*}$  または C(O)  $OR^{2*}$  によってさらに置換されていても良く；アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドリル、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され；該アリールは、未置換であるかあるいは 1～3 個の  $C_1 \sim C_6$  アルキル、1～3 個のハロゲン、1～2 個の - $OR^2$ 、メチレンジオキシ、-S(O)- $R^2$ 、1～2 個の  $CF_3$  基、- $OCF_3$ 、ニトロ、-N( $R^2$ )C(O)( $R^2$ )、-C(O)  $OR^2$ 、-

C(O)N( $R^2$ )( $R^2$ )、1H-テトラゾール-5-イル、-SO<sub>2</sub>N( $R^2$ )( $R^2$ )、-N( $R^2$ )SO<sub>2</sub>フェニルまたは -N( $R^2$ )SO<sub>2</sub> $R^2$  から選択される置換基で置換されており；

$R^2$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、( $CH_2$ )<sub>n</sub>、アリールおよび  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルからなる群から選択され；2 個の  $C_1 \sim C_6$  アルキル基が 1 個の原子上に

存在する場合、それらの基が一体となって $C_3 \sim C_8$ 環を形成していても良く、該環は酸素、硫黄または $NR^{3a}$ を有していても良く； $R^{3a}$ は水素または水酸基によって置換されていても良い $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；アリールは、前記において定義した通りであり；

$R^{1a}$ は、水素および $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され；

$R^{2a}$ は、水素および $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；該アルキルは水酸基によって置換されていても良く；

$R^{2b}$ は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(CH_2)_4$ アリール、 $-(CH_2)_4CO_2$ 、 $R^2$ 、 $-(CH_2)_4CON(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4OH$ 、 $(CH_2)_4CF_3$ 、 $(CH_2)_4$ ヘテロアリールおよび $-(CH_2)_4OR^2$ から選択され；

$R^{1c}$ は、水素、 $-(CH_2)_4SR^2$ 、 $-(CH_2)_4OR^2$

および $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され；

$Z^1$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ および $-NR^{2a}$ からなる群から選択され；

$Z^2$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2b}-$ および $-NR^{2b}$ からなる群から選択され； $Z^2$ が $NR^{2b}$ である場合、それは $R^{1c}$ 、 $Q$ および／または $W$ と連結して $C_3 \sim C_8$ 環を形成していても良く、該環は酸素、 $S(O)_2$ もしくは $NR^{2a}$ によって中断されていても良く；

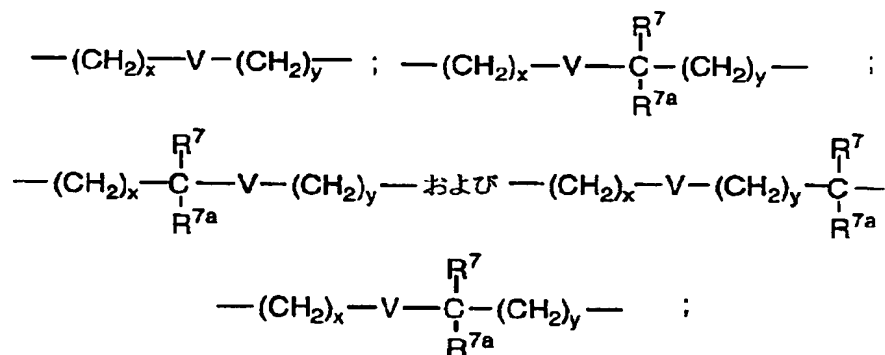
$W$ は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(CH_2)_4$ アリール、 $-(CH_2)_4C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_4OR^2$ 、 $-(CH_2)_4OC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_4C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_4C(O)(CH_2)_4$ アリール、 $-(CH_2)_4C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)SO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4OC(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_4N(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_4S(O)_2R^2$ および $(CH_2)_4$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール

ルまたはピラジンであり、 $R^2$ 、 $N(R^2)_2$ および $OR^2$ で置換されていても良く



;  $R^2$ 、 $(CH_2)_x$ 、および  $(CH_2)_y$  は、1～2個の  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $OR^2$ 、 $C(O)OR^2$ 、1～3個のハロゲンで置換されていても良く; 該アリールは、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$  または 1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く;

Q は下記の構造からなる群から選択され;



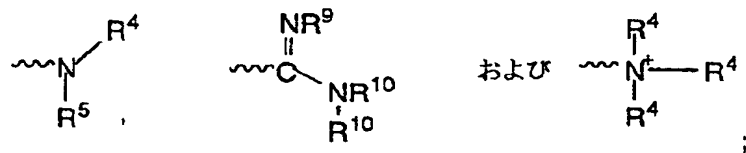
式中、 $x$  および  $y$  は独立に 0、1、2、3、4、5、6 であり;

V は、 $C_{3-12}$  の非芳香族の単環系もしくは二環系またはベンゼン、ナフタレンなどの芳香環であり; 該芳香環または非芳

香環は、1～2個の  $R^2$ 、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$  または 1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く; ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合、それらの異性体はいずれも含まれ;

$R^7$  および  $R^{7a}$  は独立に、トリフルオロメチルまたは  $R^2$  であり;

$R^8$  は、



からなる群から選択され;

$R^4$  および  $R^5$  は独立に、 $R^2$ 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NCN)$

$N(R^2)_2$ 、 $-C(=NC(O)R^2)N(R^2)_2$ 、 $C(=NSO_2R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NNO_2)NR^2$ 、ヘテロアリアル、 $(CH_2)_5CO_2R^2$ 、 $-C(=O)N(R^2)_2$ 、 $-C(=S)N(R^2)_2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、 $(CH_2)_5$ 、

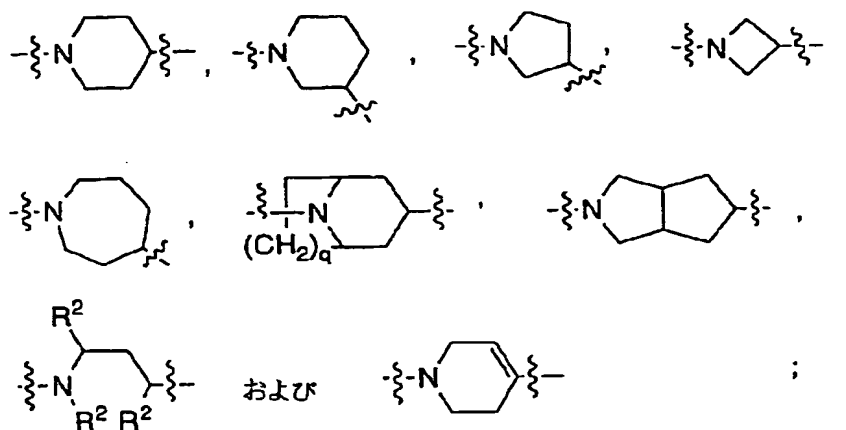
シクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは $R^4$ と $R^5$ が一体となつて、 $-(CH_2)_4-L$ 、 $(CH_2)_5-$ を形成することができ； $L$ は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-N(R^2)-$ であり； $d$ および $e$ は独立に1～3であつて；前記ヘテロアリアルおよび $R^2$ は、1～3個の $C_{1-6}$ アルキル基、1～7個のハロゲン、 $N(R^2)_2$ 、 $OR^2$ 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OC(O)R^2$ 、 $S(O)_2R^2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；該ヘテロアリアルは、ピリジル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアゾリルまたはピラジニルであり；

$E$ は、 $-SO_2-$ 、 $-CO(C(R^2)_2)_2-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$ および $-C(=N-SO_2N(R^2)_2)-$ からなる群から選択され；

$R^9$ および $R^{10}$ は独立に $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキルであるか、または両者が一体となつて $C_{5-6}$ 環を表しても良く、該環は1～5個のハロゲン、 $OR^2$ または $S(O)_2R^2$ によって置換されて

いても良く；

$B$ は下記の構造からなる群から選択される非環状構造、複素環または二環式複素環からなる群から選択され；



この場合、 $C_1 \sim C_8$ アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

( $\xi$ )

によって、結合箇所が示してあり； $R^2$ および $(CH_2)_q$ は上記で説明した通りであり；

GはN、CHまたはCであり；

Yは、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(OR^{11})=$ 、 $-C(SR^{11})=$ 、 $-C(NR^{11})=$ 、 $=N-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $=NC(O)-$ または $-C(R^{11})_2-$ であり；

Xは $-N(R^{11})-$ 、 $=N-$ 、 $=N-C(R^{11})_2-$ 、 $-N(R^{11})C(R^{11})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(R^{11})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-C(R^{11})_2-$ または $C(R^{11})_2$ であり；

$R^{11}$ はH、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_pOR^2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_pN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)C(O)R^2$ 、 $(CH_2)_2$ ヘテロアリール、 $(CH_2)_pN(R^2)SO_2$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^2)_2$ または $-(CH_2)_pC(O)OR^2$ であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり；該ヘテロアリールは $R^2$ 、 $OR^2$ 、 $CF_3$ または $N(R^2)_2$ によって置換されていても良く；pは0～3であり；

A は、融合アリールもしくはヘテロアリール基(そのうちの1～4個の原子がN、Oおよび/またはSのヘテロ原子である)あるいはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基(そのうちの1～3個の原子がN、Oおよび/またはSのヘテロ原子である)であり; 該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は5～10個の原子を有し、1～3個のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、-OR<sup>2</sup>、N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、

メチレンジオキシ、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、ニトロ、-N(R<sup>2</sup>)C(O)(R<sup>2</sup>)、-C(O)OR<sup>2</sup>、-C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、1H-テトラゾール-5-イル、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>フェニル、-N(R<sup>2</sup>)C(O)N(R<sup>2</sup>)または-N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>で置換されていても良く; 位置異性体が存在する場合、全ての異性体が含まれ;

k は0～1の整数であり; kが0の場合、QはZ<sup>2</sup>に直接結合しており;

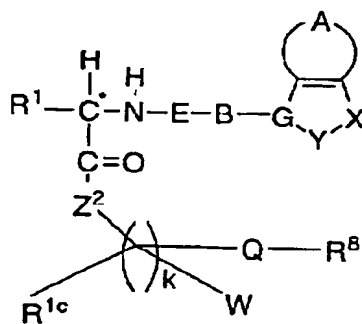
m は0～2の整数であり;

n は0～3の整数であり;

q は0～3の整数であり;

t は0～3の整数である。

本発明の好ましい化合物は、下記式Ibの化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩および水和物である。



式 Ib

式中、

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、アリール、アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-K-

( $C_1 \sim C_6$ アルキル) -、アリール ( $C_6 \sim C_{10}$ アルキル) -K- ( $C_1 \sim C_6$ アルキル) -および ( $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) ( $C_6 \sim C_{10}$ アルキル) -K- ( $C_1 \sim C_6$ アルキル) -からなる群から選択され;

Kは-O-、-S(O)<sub>2</sub>-、-N(R<sup>2</sup>)C(O)-、-C(O)N(R<sup>2</sup>)-、-CR<sup>2</sup>=CR<sup>2</sup>-または-C≡C-であり; R<sup>2</sup>およびアルキルは、1~5個のハロゲン、S(O)<sub>2</sub>R<sup>2\*</sup>、1~3個のOR<sup>2\*</sup>またはC(O)OR<sup>2\*</sup>によってさらに置換されていても良く; アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルから選択され; 該アリールは、未置換であるかあるいは1~3個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、1~3個のハロゲン、1~2個の-OR<sup>2</sup>、メチレンジオキシ、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、1~2個のCF<sub>3</sub>基、-OCF<sub>3</sub>、ニトロ、-N(R<sup>2</sup>)C(O)(R<sup>2</sup>)、-C(O)OR<sup>2</sup>、-C(O)N

(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>)、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>)、-N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>フェニルまたは-N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>から選択される置換基で置換されており;

R<sup>2</sup>は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>アリールおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから選択され; 2個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基が1個の原子上に存在する場合、それらの基が一体となって $C_3 \sim C_6$ 環を形成していても良く、該環は酸素、硫黄またはNR<sup>2\*</sup>を有していても良く; R<sup>2\*</sup>は水素または水酸基によって置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルであり;

R<sup>2\*</sup>は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルであり; 該アルキルは水酸基によって置換されていても良く;

Z<sup>2</sup>は、-O-、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>2b</sup>-および-NR<sup>2b</sup>からなる群から選択され; Z<sup>2</sup>がNR<sup>2b</sup>である場合、それはR<sup>1c</sup>、Qおよび/またはWと連結して $C_3 \sim C_6$ 環を形成していても良く、該環は酸素、S(O)<sub>2</sub>もしくはNR<sup>2\*</sup>によって中断されていても良く;

R<sup>2b</sup>は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>

$R^2$ 、 $-(CH_2)_0CON(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_0OH$ 、 $(CH_2)_0CF_3$ 、 $(CH_2)_0$ 、ヘテロアリール

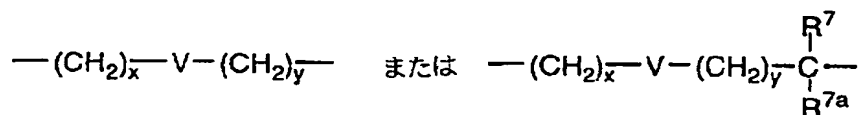
または $-(CH_2)_0OR^2$ から選択され；

$R^{1a}$ は、水素および $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され；

Wは、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(CH_2)_0$ アリール、 $-(CH_2)_0C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_0OR^2$ 、 $-(CH_2)_0OC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_0C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_0C(O)(CH_2)_0$ アリール、 $-(CH_2)_0C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_0N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_0N(R^2)SO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_0N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_0OC(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_0N(R^2)C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_0N(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_0S(O)_0R^2$ および $(CH_2)_0$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 $R^2$ 、 $N(R^2)_2$ および $OR^2$ で置換されていても良く； $R^2$ 、 $(CH_2)_0$ および $(CH_2)_0$ は、1～2個の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $OR^2$ 、 $C(O)OR^2$ 、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；該アリールは、1～3個のハロゲン、 $OR^2$ 、 $CON(R^2)_2$ 、 $C(O)O$

$R^2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-S(O)_0R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$ または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

Qは下記の構造であり；



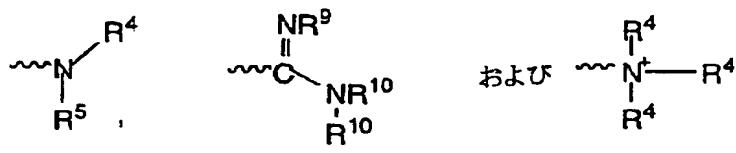
式中、xおよびyは独立に0、1、2、3、4であり；

Vは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンからなる $C_{3-8}$ の非芳香族の単環系もしくは二環系またはベンゼン、ナフタレンなどの芳香環であり；該芳香環または非芳香環は

、1～2個の $R^2$ 、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(OR^2)$ 、 $-C_1\sim C_4$ アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$ または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；あるいはQと $R^6$ とが連結して、 $C_{3-6}$ の環を形成していても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合、それらの異性体はいずれも含まれ；

$R^7$ および $R^{7'}$ は独立に、トリフルオロメチルまたは $R^2$ であり；

$R^8$ は、



からなる群から選択され；

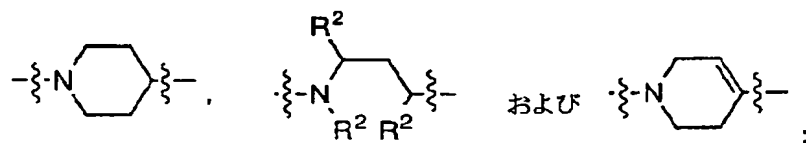
$R^4$ および $R^5$ は独立に、 $R^2$ 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NCN)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NC(O)R^2)N(R^2)_2$ 、 $C(=NSO_2R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NNO_2)NR^2$ 、ヘテロアリール、 $(CH_2)_dCO_2R^2$ 、 $-C(=O)N(R^2)_2$ 、 $-C(=S)N(R^2)_2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、 $(CH_2)_e$ シクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは $R^4$ と $R^5$ が一体となって、 $-(CH_2)_d-L-(CH_2)_e-$ を形成することができ； $L$ は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-N(R^2)-$ であり； $d$ および $e$ は独立に1～3であつて；前記ヘテロアリールおよび $R^2$ は、1～3個の $C_{1-6}$ アルキル基、1～7個のハロゲン、 $N(R^2)_2$ 、 $OR^2$ 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $O$ 、 $C(O)R^2$ 、 $S(O)_2R^2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R^2)C(O)$

$(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；該ヘテロアリールは、ピリジル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアゾリルまたはピラジニルであり；

E は、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}(\text{C}(\text{R}^2)_2)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{NO}_2)-$  および  $-\text{C}(=\text{N}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2)-$  からなる群から選択され；

$\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は独立に  $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルであるか、または両者が一体となって  $\text{C}_5 \sim$  環を表しても良く、該環は 1 ～ 5 個のハロゲン、 $\text{OR}^2$  または  $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{R}^2$  によって置換されていても良く；

B は下記の構造からなる群から選択される非環状構造または複素環からなる群から選択され；



この場合、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

( $\xi$ )

によって、結合箇所が示してあり； $\text{R}^2$  および  $(\text{CH}_2)_6$  は上記で説明した通りであり；

G は  $\text{N}$ 、 $\text{CH}$  または  $\text{C} =$  であり；

Y は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{11})=$ 、 $-\text{C}(\text{SR}^{11})=$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{11})=$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $=\text{NC}(\text{O})-$  または  $-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$  であり；

X は  $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $=\text{N}-$ 、 $=\text{N}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$  または  $\text{C}(\text{R}^{11})_2$  であり；

$\text{R}^{11}$  は  $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_6\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_6$  ヘテロアリール、 $(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2$



$C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-(CH_2)_p$ 、 $C(O)N(R^2)_2$  または  $-(CH_2)_pC(O)OR^2$  であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり；該ヘテロアリールは  $R^2$ 、 $OR^2$ 、 $CF_3$  または  $N(R^2)_2$  によって置換されていても良く； $p$  は 0 ～ 3 であり；

A は、融合アリールもしくはヘテロアリール基(そのうちの 1 ～ 4 個の原子が N、O および/または S のヘテロ原子である)あるいはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基(そのうちの 1 ～ 3 個の原子が N、O および/または S のヘテロ原子である)であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基は 5 ～ 10 個の原子を有し、1 ～ 3 個の  $C_1 \sim C_4$  アルキル、ハロゲン、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、1H-テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$  フェニル、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)$  または  $-N(R^2)SO_2R^2$  で置換されていても良く；位置異性体が存在する場合、全ての異性体が含まれ；

$k$  は 0 ～ 1 の整数であり； $k$  が 0 の場合、Q は  $Z^2$  に直接結合しており；

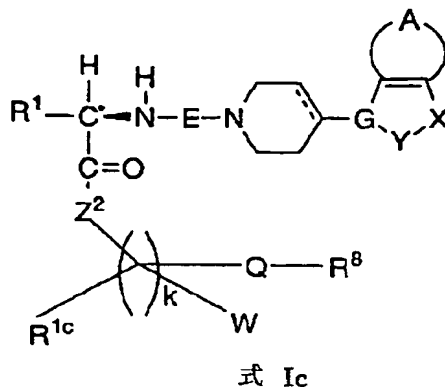
$m$  は 0 ～ 2 の整数であり；

$n$  は 0 ～ 3 の整数であり；

$q$  は 0 ～ 3 の整数であり；

$t$  は 0 ～ 3 の整数である。

本発明のさらに好ましい化合物には、下記式 I c の化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩および水和物などがある。



式中、

$R^1$  は、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、アリール、アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、( $C_1 \sim C_7$  シクロアルキル) ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -、( $C_1 \sim C_6$  アルキル) - O - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) - およびアリール ( $C_6 \sim C_{10}$  アルキル) - O - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) - からなる群から選択され； $R^2$  およびアルキルは、1 ～ 5 個のハロゲン、S (O)、 $R^{2*}$ 、1 ～ 3 個の  $OR^{2*}$  または  $C(O)OR^{2*}$  によってさらに置換されていても良く；アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチ

エニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルから選択され；該アリールは、未置換であるかあるいは 1 ～ 3 個の  $C_1 \sim C_6$  アルキル、1 ～ 3 個のハロゲン、1 ～ 2 個の  $OR^2$ 、メチレンジオキシ、- S (O)、 $R^2$ 、1 ～ 2 個の  $CF_3$  基、-  $OCF_3$ 、ニトロ、-  $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、-  $C(O)OR^2$ 、-  $C(O)N(R^2)(R^2)$ 、- 1H-テトラゾール-5-イル、-  $SO_2N(R^2)(R^2)$ 、-  $N(R^2)SO_2$  フェニルまたは -  $N(R^2)SO_2R^2$  から選択される置換基で置換されており；

$R^2$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、( $CH_2$ )、アリールおよび  $C_1 \sim C_7$  シクロアルキルから選択され；2 個の  $C_1 \sim C_6$  アルキル基が 1 個の原子上に存在する場合、それらの基が一体となって  $C_3 \sim C_6$  環を形成していても良く、該環は酸素、硫黄または  $NR^{3*}$  を有していても良く； $R^{3*}$  は水素または水酸基によって置換されていても良い  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^{2a}$ は、水素および $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；該アルキルは水酸基によって置換されていても良く；

$Z^2$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2b}-$ および $-NR^{2b}$ からなる群から選択され； $Z^2$ が $NR^{2b}$ である場合、それは

$R^{1c}$ 、 $Q$ および／または $W$ と連結して $C_6 \sim 8$ 環を形成していても良く；

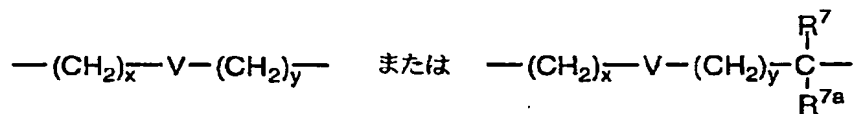
$R^{2b}$ は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $(CH_2)_1$ アリール、 $-(CH_2)_1CO_2$ 、 $R^2$ 、 $-(CH_2)_1CON(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_1OH$ 、 $(CH_2)_1CF_3$ 、 $(CH_2)_1$ ヘテロアリールまたは $-(CH_2)_1OR^2$ から選択され；

$R^{1c}$ は、水素および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

$W$ は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $(CH_2)_1$ アリール、 $-(CH_2)_1C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_1OR^2$ 、 $-(CH_2)_1OC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_1C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_1C(O)(CH_2)_1$ アリール、 $-(CH_2)_1C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_1N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_1N(R^2)SO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_2N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_1OC(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_1N(R^2)C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_1N(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_1S(O)_2R^2$ および $(CH_2)_1$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール

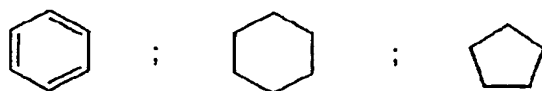
ルまたはピラジンであり、 $R^2$ 、 $N(R^2)_2$ および $OR^2$ で置換されていても良く； $R^2$ 、 $(CH_2)_1$ および $(CH_2)_2$ は、1～2個の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $OR^2$ 、 $C(O)OR^2$ 、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；該アリールは、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$ または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

$Q$ は下記の構造であり；



式中、 $x$  および  $y$  は独立に 0、1、2、3 であり；

$V$  は下記のものであり；

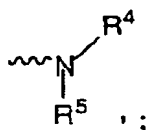


上記の芳香環または非芳香環は、1～2個の $R^2$ 、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $CF_3$ ま

たは1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合には、それら異性体は全て含まれ；

$R^7$  および  $R^{7a}$  は独立に、トリフルオロメチルまたは $R^2$ であり；

$R^8$  は、



であり；

$R^4$  および  $R^5$  は独立に、 $R^2$ 、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、 $(CH_2)_3$ シクロプロピルまたは $(CH_2)_3CO_2R^2$ からなる群から選択され；

$E$  は、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$  および  $-C(=N-SO_2NH_2)-$  からなる群から選択され；

$R^9$  および  $R^{10}$  は独立にHまたは $C_1\sim$ アルキルであり；

$G$  はN、CHまたは $C=$ であり；

$Y$  は、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(OR^{11})=$ 、 $-C(SR^{11})=$ 、 $-C(NR^{11})=$ 、 $=N-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、

$=\text{NC}(\text{O})$  - または  $-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$  であり ;

X は  $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $=\text{N}-$ 、 $=\text{N}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$  または  $\text{C}(\text{R}^{11})_2$  であり ;

$\text{R}^{11}$  は  $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_2$  ヘテロアリール、 $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$  または  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$  であり ; ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり ; 該ヘテロアリールは  $\text{R}^2$ 、 $\text{OR}^2$ 、 $\text{CF}_3$  または  $\text{N}(\text{R}^2)_2$  によって置換されていても良く ; p は 0 ~ 3 であり ;

A は、融合アリールもしくはヘテロアリール基 (そのうちの 1 ~ 4 個の原子が N、O および / または S のヘテロ原子である) あるいはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基 (そのうちの 1 ~ 3 個の原子が N、O および / または S のヘテロ原子である) であり ; 該アリール、ヘテロアリール、シクロアル

キルまたはヘテロシクロアルキル基は 5 ~ 10 個の原子を有し、1 ~ 3 個の  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、ハロゲン、 $-\text{OR}^2$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、ニトロ、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})(\text{R}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、1H-テトラゾール-5-イル、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2$  フェニル、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)$  または  $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{R}^2$  で置換されていても良く ; 位置異性体が存在する場合、全ての異性体が含まれ ;

k は 0 ~ 1 の整数であり ; k が 0 の場合、Q は  $\text{Z}^2$  に直接結合しており ;

m は 0 ~ 2 の整数であり ;

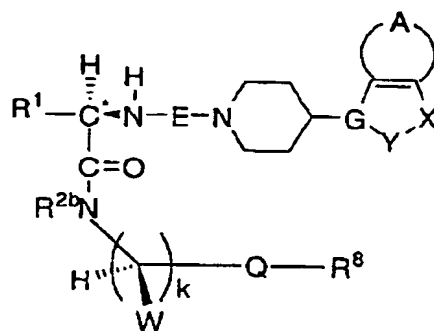
n は 0 ~ 3 の整数であり ;

q は 0 ~ 3 の整数であり ;

t は 0 ~ 3 の整数である。

本発明のさらに好ましい化合物には、下記式 I d の化合物ならびに該化合物の

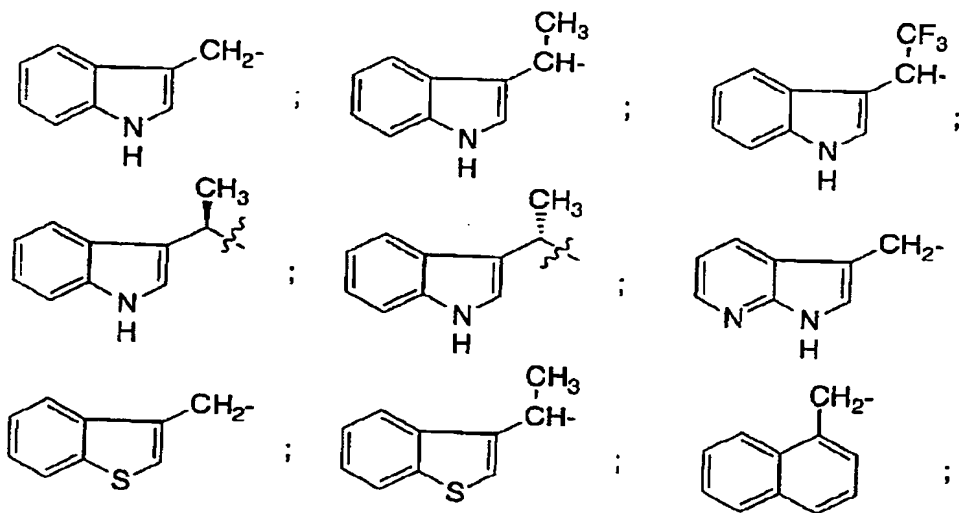
医薬的に許容される塩および水和物などがある。



式 Id

式中、

R¹ は下記の構造からなる群から選択され；

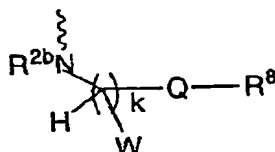




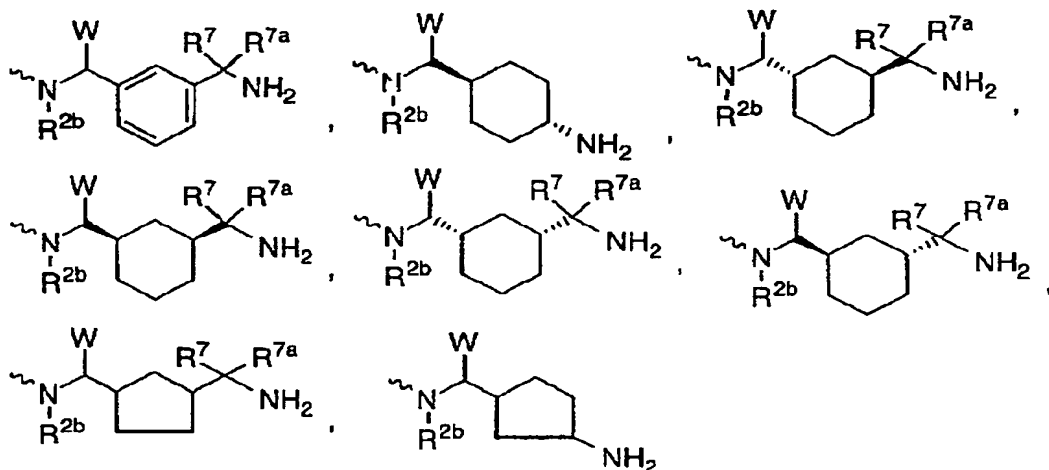
上記においてアリール部分またはヘテロアリール部分は、未置換であるかあるいは1～3個のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、1～3個のハロゲン、1～2個の-OR<sup>2</sup>、メチレンジオキシ、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、1～2個の-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、ニトロ、

$-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)(R^2)$ 、  
 $-1H\text{-テトラゾール}-5\text{-イル}$ 、 $-SO_2N(R^2)(R^2)$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニルまたは $-N(R^2)SO_2R^2$ から選択される置換基で置換されており；

$R^2$ は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびt-ブチルから選択され；



は



であり；

上記においてフェニル基またはシクロアルキル基は、1～2個の $R^2$ 、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $-S(O)_2R^2$ 、 $N(R^2)_2$ または $CF_3$ で置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合には、それら異性体は全て含まれ；

$W$ は、水素、 $C_1\sim C_4$ アルキルまたは $(CH_2)_n$ 、 $C(O)OR^2$ からなる群から選択され；

$R^7$ および $R^{7a}$ は独立に、トリフルオロメチルまたは $R^2$ であり；

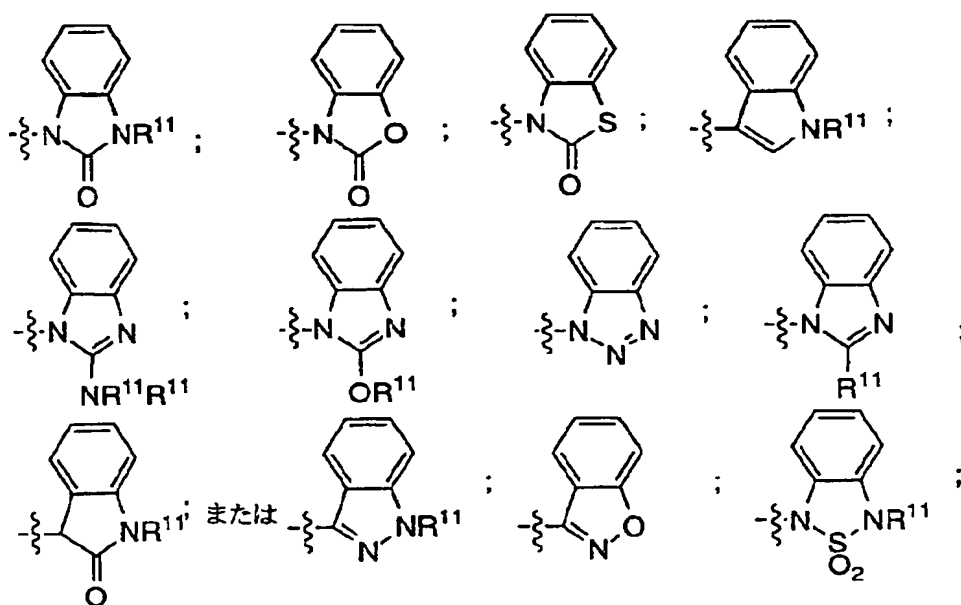


$R^{2b}$ は水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $(CH_2)_6$ 、 $CF_3$ または $(CH_2)_6$ 、ヘテロアリールから選択され；

Eは、 $-CO-$ 、 $-C(=N-CN)-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択され；



は、



からなる群から選択されるものであり；

上記において芳香環は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-1H$ -テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニル、 $N(R^2)C(O)N(R^2)$ または $-N(R^2)SO_2R^2$ で置換されていても良く；

$R^{11}$ はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_6$ 、 $OR^2$ 、 $-($

$\text{CH}_2)_2, \text{N}(\text{R}^2)_2, (\text{CH}_2)_p, \text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2, -(\text{CH}_2)_q,$   
 $\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2,$

$(\text{CH}_2)_p$ 、ヘテロアリール、 $(\text{CH}_2)_p, \text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_q, \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ または $-(\text{CH}_2)_q, \text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり；該ヘテロアリールは $\text{R}^2$ 、 $\text{OR}^2$ 、 $\text{CF}_3$ または $\text{N}(\text{R}^2)_2$ によって置換されていても良く； $p$ は0～3であり；

$m$ は0～2の整数であり；

$n$ は0～3の整数であり；

$q$ は0～3の整数である。

本発明には、医薬的に許容される担体との組み合わせで式Iの化合物を含む医薬組成物も含まれる。

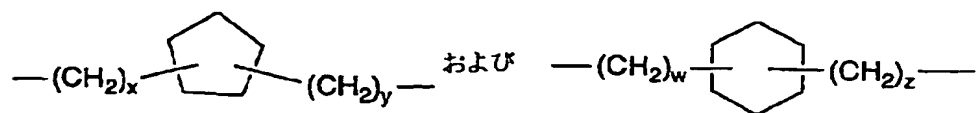
本発明はさらに、糖尿病、癌、先端巨大症、慢性萎縮性胃炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、網膜症、関節炎、内臓性および神経病性の疼痛の治療ならびに再狭窄の予防の方法であって、ヒトまたは動物に対して、前記疾患または状態を治療するのに有効な量で式Iの化合物を投与する段階を有する方法をも含むものである。

本明細書においては、別段の断りがない限り、以下に定義の用語を用いて本発明を詳細に説明する。

「アルキル」という用語は、別段の定義がない限り、炭素数1～15の基から誘導される1価のアルカン（炭化水素）を指し、炭素数が2以上の場合は、二重結合または三重結合を有していても良い。該基は、直鎖、分岐または環状であることができる。好ましい直鎖または分岐のアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよびイソブチルがある。好ましいシクロアルキル基には、シクロペンチルおよびシクロヘキシルがある。

アルキルにはさらに、シクロアルキレン部分を有するかまたは該部分によって中断された直鎖または分岐のアルキル基も含まれる。その例としては、以下のも

のがある。



式中、 $x + y = 0 \sim 10$  であり、 $w + z = 0 \sim 9$  である。

アルキル基のアルキレン部分および1価のアルキル部分は、シクロアルキレン部分に対して、いずれか可能な結合箇所で結合することができる。

置換アルキルが存在する場合それは、各部分に関して定義さ

れる1～3個の基で置換された、上記で定義の直鎖、分岐または環状のアルキル基を指す。

「アルケニル」という用語は、炭素数2～15であって、1個以上の炭素－炭素二重結合を有する直鎖、分岐または環状の炭化水素基を指す。好ましいアルケニル基には、エテニル、プロペニル、ブテニルおよびシクロヘキセニルなどがある。アルキルに関して前述したように、アルケニル基の直鎖、分岐または環状部分は二重結合を有することができ、置換アルケニル基が与えられる場合には置換されていても良い。

「アルキニル」という用語は、炭素数2～15であって、1個以上の炭素－炭素三重結合を有する直鎖、分岐または環状の炭化水素基を指す。炭素－炭素三重結合は3個まで存在することができる。好ましいアルキニル基には、エチニル、プロピニルおよびブチニルなどがある。アルキルに関して前述したように、アルキニル基の直鎖、分岐または環状部分は三重結合を有することができ、置換アルキニル基が与えられる場合には置換されていても良い。

「アルコキシ」という用語は、直鎖または分岐の形状で指定された長さの基を指し、炭素2個以上の長さがある場合には、

二重結合または三重結合を有していても良い。そのようなアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘ

キシ、アリルオキシ、プロパルギルオキシなどがある。

「ハロゲン」という用語は、ハロゲン原子であるフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含むものとする。

アリールとは、例えばフェニル、置換フェニルなどの基のような芳香環ならびにナフチル、インダリル、ビフェニルなどの融合した環を指す。そのようにアリールは、炭素数6以上の1以上の環を有するものであり、そのような環は2個まで存在し、その炭素数は10個以下であり、隣接する炭素間に交互の（共鳴）二重結合がある。好ましいアリール基は、フェニルおよびナフチルである。アリール基もやはり、1～3個の $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、ハロゲン、 $-OR^2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-1H\text{-テトラゾール}-5\text{-イル}$ 、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニルまたは $-N(R^2)SO_2R^2$ によって置換されていても良

い。好ましい置換アリールには、1個または2個の基で置換されたフェニルおよびナフチルがある。

「ヘテロアリール」という用語は、5員または6員の環を有する単環式芳香族炭化水素基あるいは8～10員の二環式芳香族基であって、1以上のヘテロ原子O、SもしくはNを有し、炭素原子もしくは窒素原子が結合箇所であり、別の炭素原子がOもしくはSから選択されるヘテロ原子によって置き換わっていても良く、1～3個の別の炭素原子が窒素ヘテロ原子によって置き換わっていても良いものを指す。ヘテロアリール基は、1～3個の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロゲン、 $-OR^2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $N(R^2)_2$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-1H\text{-テトラゾール}-5\text{-イル}$ 、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニルまたは $-N(R^2)SO_2R^2$ から選択される3個以下の基で置換されていても良い。

そのように、ヘテロアリールには、1以上のヘテロ原子を含む芳香族基または部分的芳香族基が含まれる。その種のものの例としては、チオフェン、オキサジ

アゾール、イミダゾピリジン、ピリジン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、テト

ラゾール、イミダゾール、ピリミジン、ピラジン、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドール、ベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニルおよびトリアジンがある。

「ヘテロシクロアルキル」および「複素環」という用語は、環の炭素の1個が、O、S、SO、SO<sub>2</sub>もしくはNから選択されるヘテロ原子によって置き換わっており、3個までの別の炭素原子がヘテロ原子によって置き換わっていても良いシクロアルキル基（非芳香族）を指す。

複素環は、炭素または窒素で連結しており、炭素連結であって窒素を含む場合、その窒素はR<sup>2</sup>によって置換されていても良い。複素環の例としては、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジニル、イミダゾリニル、ピペラジニル、ピロリジン-2-オンイル、ピペリジン-2-オンイルなどがある。

上記の用語のある種のものは、上記式において複数回使用されている場合があるが、そのような場合には、各用語は他のものに対して独立に定義されるものとする。

「医薬的に許容される塩」という用語に含まれる塩とは、遊

離塩基と安定な有機酸もしくは無機酸との反応によって製造される本発明の化合物の無毒性塩を指す。代表的な塩には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸、炭酸塩、クエン酸塩、ジヒドロクロリド、エデト酸塩、エディシル酸塩（Edisylate）、エストル酸塩（Estolate）、エシル酸塩（Esylate）、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩（Napsylate）、硝酸塩、N-メチルグルカミン・アンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボネート（

Embonate) )、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリ  
ガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コ  
ハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩および吉草酸塩などがある。

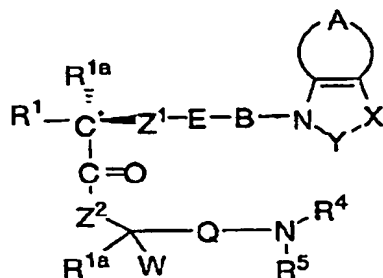
本発明の化合物は1以上の不斉炭素原子を有する場合があります、ラセミ体および  
光学活性体として存在する場合があります。それらは化合物はいずれも、本発明の範  
囲に含まれるものと想到され

る。従って、化合物がキラルの場合、他方を実質的に含まない個々のエナンチオ  
マーは本発明の範囲に含まれるものであり、さらには、2種類のエナンチオマー  
の全ての混合物も含まれる。さらに、本発明の化合物の多形および水和物も本発  
明の範囲に含まれる。

分子上の各種置換基の性質に応じて、本発明の化合物には不斉中心が存在する  
場合がある。そのような各不斉中心は独立に2種類の光学異性体を与え、可能な  
光学異性体およびジアステレオマーの混合物ならびに純粋もしくは部分的に純粋  
な化合物はいずれも、本発明の範囲に含まれる。式Iで星印にて表される不斉炭  
素原子の場合、式11に示してある構造の面に関して窒素置換基が上側にあり、  
R<sup>1</sup>が下側にある化合物の方が、相対的にソマトスタチン作働薬としての活性が  
高く、従ってより好ましいことが認められている。等価な表現として、R<sup>1</sup>とN  
置換基を構造の面内に置き、C=O基を上側とする。この配置は、D-アミノ酸  
に存在するものに相当する。ほとんどの場合これは、R-配置と称される。ただ  
しそれは、R-またはS-の立体化学割り付けを行うに際して使用されるR<sup>1</sup>が  
どのようなものであるかによって変わる。さらに、本発明の最も好ましい化

合物の一部の配置を示す。星印を有する式I中の炭素原子が、明らかであって通  
常D-配置のものである場合、各追加の立体中心で2倍以下のジアステレオマー  
が存在する。これらのジアステレオマーは本発明において示したように、任意に  
ジアステレオマー1 (d<sub>1</sub>)、ジアステレオマー2 (d<sub>2</sub>)などと称し、所望に応  
じて、本明細書に記載の方法に従って、個別の合成またはクロマトグラフィー分  
離を行うことができる。それらの絶対的立体化合物は、必要に応じて、絶対配置

が公知である不斉中心を有する試薬を用いて誘導体化した結晶生成物または結晶中間体の x 線結晶解析によって決定することができる。



式 II

「薬理上有効量」という用語は、研究者または臨床医が求める組織、系、動物またはヒトの生理的もしくは医学的応答を引き出す薬剤もしくは医薬品の量を意味するものとする。

「置換された」という用語は、指定の置換基による複数の置換を含むものとする。

複数の置換基部分が開示または特許請求されている場合、該置換化合物は独立に、1以上の開示もしくは特許請求されている置換基部分によって1回または複数回置換されていても良い。

本発明の化合物はソマトスタチン作働薬として作用する能力を有することから、哺乳動物、特にヒトにおいて、ソマトスタチンまたはそれが調節するホルモンが関与すると考えられる障害の治療および予防のための薬理作用物質として有用である。そのような障害の例には、糖尿病、先端肥大症、再狭窄、関節炎および痛などがある。本発明の化合物はさらに、他の治療薬と併用することもできる。糖尿病の場合について説明すると、そのような化合物の例としては、メトホルミンその他のビグアニド類、アカルボース、スルホニル尿素類、チアゾリジンジオン類その他のインシュリン増感剤などがあり、該増感剤には、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )、インシュリン、インシュリン様成長因子 I、グルカゴン様ペプチド I (glp-I) およびデクスフェンフルアミン (dexfenfluramine) もしくはレプチン (leptin) などの入手可

能な満腹促進剤に対して作働薬として機能する化合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

本発明の化合物は、錠剤、カプセル（それぞれ、持続製剤および徐放製剤を含む）、丸薬、粉剤、粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップおよび乳濁液などの経口投与製剤の形で投与することができる。同様にそれらは、静脈投与剤（ボラス投与および注入の両方）、腹腔内投与剤、皮下投与剤または筋肉投与剤で投与することもでき、それらはいずれも、製薬分野の当業者に公知の製剤を用いるものである。

本発明の化合物を用いる投与法は、患者の種類、動物種、年齢、体重、性別および医学的状态；治療対象の状态の重度；投与経路；患者の腎機能および肝機能；ならびに使用される特定の化合物または該化合物の塩などの多様な要素に応じて選択される。通常の技術を有する医師または獣医であれば、状態の進行の予防、消失または停止するのに必要な薬剤の有効量を容易に決定・処方できる。

上記で示した効果を得るべく使用する場合、本発明の化合物の静脈投与用量または経口投与用量はそれぞれ、約  $0.001 \sim 5 \text{ mg} / \text{kg}$  および  $0.1 \sim 50 \text{ mg} / \text{kg}$  である。有利に

は本発明の化合物は1日1回投与で投与することができるか、あるいは総1日用量を1日2回、3回または4回の分割投与で投与することができる。さらに、当業者には公知の経皮皮膚膏薬の形態を用いて、本発明における好ましい化合物を、好適な経鼻媒体の局所使用を介して経鼻剤で、あるいは経皮的経路を介して投与することができる。経皮的投与系の形態で投与するには、当然のことながら、投与法を通じて間歇的ではなく連続的に投与を行う。

本発明の方法においては、上記で詳細に説明した化合物は有効成分を形成することができ、所期の投与形態、すなわち経口錠剤、カプセル、エリキシル剤、シロップなどに関して好適に選択され、従来の製薬上の実務に適合する好適な医薬用の希釈剤、賦形剤もしくは担体（本明細書では総称して「担体」材料と称する）との混合で投与するのが普通である。

例えば、錠剤またはカプセルの形で経口投与する場合、エタノール、グリセリ



ン、水などの経口用で無毒性の医薬的に許容される不活性担体と活性薬剤成分とを組み合わせることができる。さらに、所望または必要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤および着色剤を、混合物に組み入れることもできる。好

適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくは $\beta$ -ラクトースなどの天然糖、コーン甘味剤、アカシア、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ガム類、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ロウなどがある。上記の製剤で使用される潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどがある。崩壊剤には、デンプン、メチルセルロール、寒天、ベントナイト、ザンタンガム (zanthan gum) などがあるが、これらに限定されるものではない。

本発明の化合物は、小単ラメラ小胞、大単ラメラ小胞および多ラメラ小胞などのリポソーム投与系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリンアミンまたはホスファチジルコリン類などの各種リン脂質から形成することができる。

本願を通じて、以下の略称は下記の意味で使用する。

B u : ブチル

B n : ベンジル

B O C、B o c : t-ブチルオキシカルボニル

B O P : ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ・トリス  
/ジメチルアミノ) ホスホニウム

c a l c . : 計算値

C B Z、C b z : ベンジルオキシカルボニル

C D I : N, N-カルボニルジイミダゾール

D C C : ジシクロヘキシルカルボジイミド

D C M : 塩化メチレン

D I E A : ジイソプロピルエチルアミン

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

D M A P : 4 - ジメチルアミノピリジン

D S C : N , N ' - ジスクシニミジルカーボネート

E D C : 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩

#### 酸塩

E I - M S : 電子イオン質量スペクトル分析

E t : エチル

E t O A c : 酢酸エチル

E t O H : エタノール

e q . : 当量

F A B - M S : 高速原子衝撃質量分析

H O A c : 酢酸

H O B T , H O B t : ヒドロキシベンゾトリアゾール

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

K H M D S : カリウムビス ( トリメチルシリル ) アミド

L A H : 水素化リチウムアルミニウム

L H M D S : リチウムビス ( トリメチルシリル ) アミド

M e : メチル

M e O H : メタノール

M F : 分子式

M H z : メガヘルツ

M P L C : 中圧液体クロマトグラフィー

N M M : N - メチルモルホリン

N M R : 核磁気共鳴

P h : フェニル

P r : プロピル

p r e p . : 製造

T F A : トリフルオロ酢酸

T H F : テトラヒドロフラン

T L C : 薄層クロマトグラフィー

T M S : トリメチルシラン

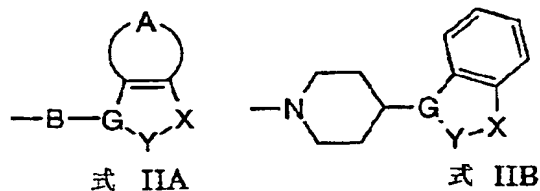
本発明の化合物は、哺乳動物における各種ホルモンおよび栄養因子の分泌を阻害する効果を有し得る。該化合物を用いて、先端肥大症；癌様腫、V I P 産生腫瘍、膵島細胞腫およびグルカゴン産生腫瘍などの内分泌性腫瘍；あるいは糖尿病ならびに網膜症、神経症および腎症などの糖尿病関連の病気などの障害の治療において、G H、インシュリン、グルカゴンおよびプロラクチンなどのある種の内分泌を抑制することができる。さらに、該化合物を用いて、膵炎、瘻孔、出血性潰瘍およびA I D S やコレラなどの疾患に関連する下痢などの障害の治療のために、膵臓、胃および小腸での外分泌を抑制することもできる。本発明の化合物を投与することで治療可能なI G F - 1 などの栄養因子（ならびに、一部の内分泌因子）の自己分泌またはパラクリン分泌が関与する障害には、乳癌、前立腺癌および肺癌（小細胞性および非小細胞性の両方の類上皮腫）ならびに肝癌、神経芽細胞腫、結腸および膵臓の腺癌（導管型）、軟骨肉腫および黒色腫、ならびに血管形成術後の人工血管関連のアテローム性動脈硬化および再狭窄などがある。

本発明の化合物はさらに、神経性炎症の仲介物質（例：サブ

スタンスPまたはタキキニン類）を抑制する上でも有用であり、慢性関節リウマチ；乾癬；日焼け、湿疹その他の搔痒発生源に関連するような局所炎症；ならびに喘息を含むアレルギーの治療において有用であると考えられる。本発明の化合物はさらに、中枢神経系における神経調節物質として機能することもでき、アルツハイマー病および他の形態の痴呆、疼痛（脊髄鎮痛薬として）および頭痛の治療において有用な利用分野を有する。さらに、肝硬変および食道静脈瘤などの血行不良が関与する障害において、本発明の化合物は細胞保護を行うことができる。

本発明の式Iの化合物の製造は、順次または集中的な合成経路で行うことができる。わかりやすくするため、Bが4-ピペリジニルであり、Aが未置換の融合

ベンゾ環である式 I の特殊な場合 (式 I I A) を、ここでは示してある。異なった芳香環もしくは非芳香環と融合した、ないしはそれらの環に別の置換基を有する化合物は、本明細書に示した方法を当業界で公知の手順で変更することにより、容易に製造することができる。式 I の化合物の製造を詳細に説明する合成を、以下の反応図式で示す。



「標準的ペプチドカップリング反応条件」という表現が本明細書では繰り返して出てくるが、それは、H O B T などの触媒存在下で、塩化メチレンなどの不活性溶媒中、E D C    D C C および B O P などの酸活性化剤を用いて、カルボン酸とアミンとをカップリングさせることを意味するものである。「混合尿素形成」という表現は、ホスゲンまたは C D I、D S C もしくはクロロギ酸 p - ニトロフェニルなどのホスゲンまたは相当物を用いることで、2 種類の異なるアミンを変換して、その混合尿素を形成することを指す。その反応には、塩化メチレン、T H F および D M F またはそれらの混合液などの不活性溶媒中、N M M、T E A もしくは D I E A などの塩基存在下で、ホスゲンまたは相当物とアミンとを反応させ、次に第 2 のアミンと N M M、T E A もしくは D I E A などの塩基を加えるという段階が関与する。アミン類およびカルボン酸類に保護基を使用して、所望の反応を促進し、望ましくない反応を低減することは、よく知られている。存在し得る保護基を外すのに必要な条件は、

グリーンらの著作に記載されている (Greene, T, and Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991)。C B Z および B O C が広く使用されているが、それらの脱離条件は当業者には公知である。例えば C B Z 基の脱離は、エタノールなどのプロトン溶媒中、パラジウム-活性炭などの貴金属もしくはその酸化物存在下での接触水素化等

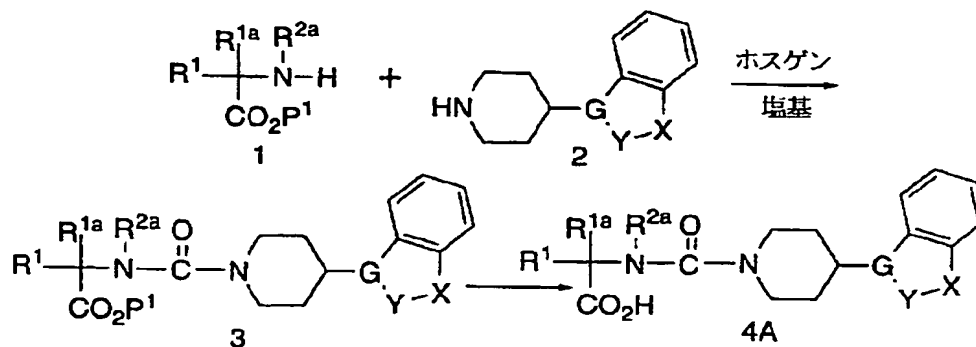
の多くの方法によって行うことができる。他の反応性官能基が存在するために接触水素化が禁忌である場合、C B Z 基の脱離は、臭化水素の酢酸溶液による処理あるいはT F Aおよびジメチルスルフィドの混合物による処理によって行うこともできる。B O C 保護基の脱離は、塩化メチレン、メタノールまたは酢酸エチルなどの溶媒中、トリフルオロ酢酸、塩酸または塩化水素ガスなどの強酸によって行うことができる。

式1の化合物の合成に必要な保護アミノ酸誘導体は、多くの場合市販されており、その保護基(P')は例えば、メチル基、アリル基またはベンジル基である。他の保護アミノ酸は、文献的方法(Williams, R.M., Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids, Pergamon Press:Oxford, 1989)によって製造することができる。式2のピペリジン類の多くが、市販されてい

るか文献で公知であり、他のものは、類縁の化合物について前述した文献的方法に従って製造することができる。それらの方法の一部を、以下の図式に示してある。精製手順には、結晶化、順相もしくは逆相のクロマトグラフィーなどがある。

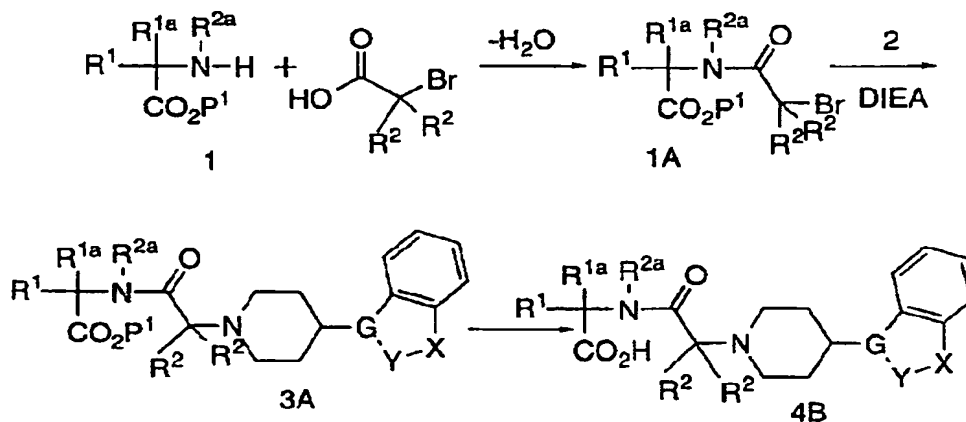
本発明の化合物は、容易に入手可能な原料、試薬および従来の合成手順を用いて、以下の図式もしくはその変法に従って、容易に製造することができる。それらの反応において、当業者には公知であるものを使用することが可能であるが、それについてはあまり詳細には言及しない。別段の断りがない限り、R<sup>1</sup>、R<sup>1'</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、G、Y、X、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、W、Q、E、Bなどについての定義は、上記で説明した通りである。

#### 図式 1



式 4 A の中間体は、図式 1 に示した方法に従って合成することができる。保護アミノ酸 1 と式 2 のピペリジンとの間の混合尿素形成は、ホスゲンまたは C D I、D S C もしくはクロロギ酸 p - ニトロフェニルなどのホスゲン相当物を用いて、通常の尿素形成反応下で簡便に行われる。P<sup>1</sup> 保護基の脱離は、ほとんどのエステルについてケン化により、あるいは P<sup>1</sup> がベンジルの場合には接触水素化によって、あるいは P<sup>1</sup> がアリルの場合にはパラジウム ( 0 ) に基づく均一触媒反応によって行うことができる。中間体 4 A は、図式 2 に示したように、式 I の分子の残りの部分が変わったソマトスタチン作働薬合成用の共通の中間体として使用することができる。

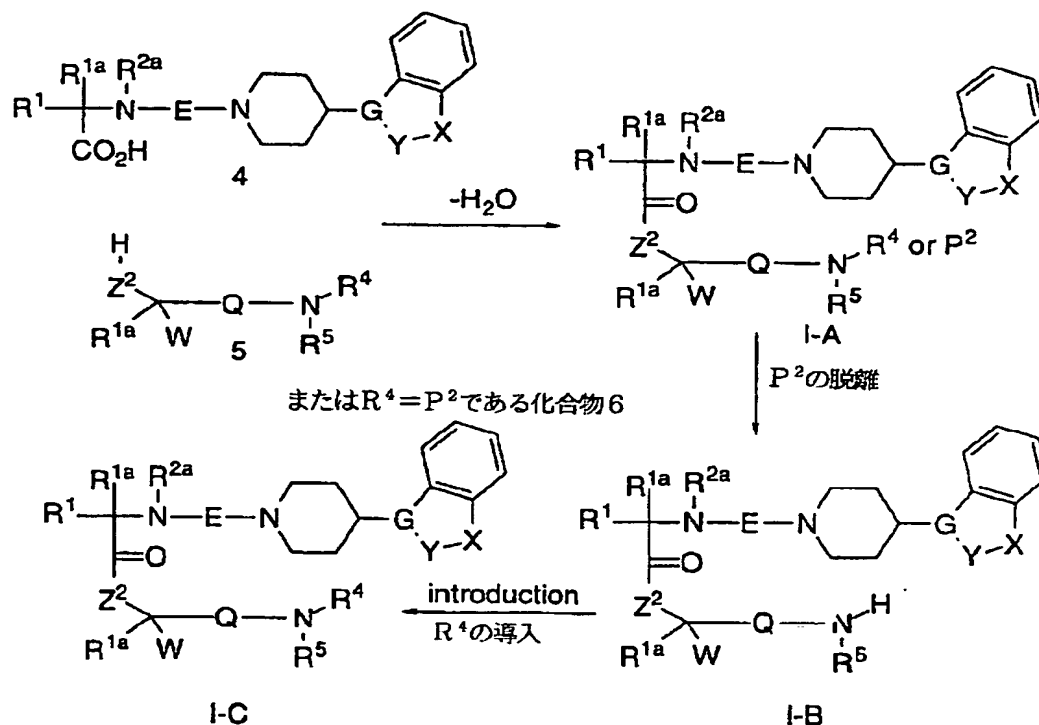
図式 1 A



式 4 B のアミド中間体の製造は、図式 1 A に示した方法に従って行うことができる。保護アミノ酸 1 と 2 - ブロモ酢酸などの 2 - ハロ酸との標準的なペプチドカップリング反応により中間体 1 A を得て、それを式 2 のアミンと反応させると、D I E A などの非求核性塩基の存在下で、3 A の化合物が得られる。P<sup>1</sup> 保護

基は、前述の方法に従って脱離させることができる。

図式 2

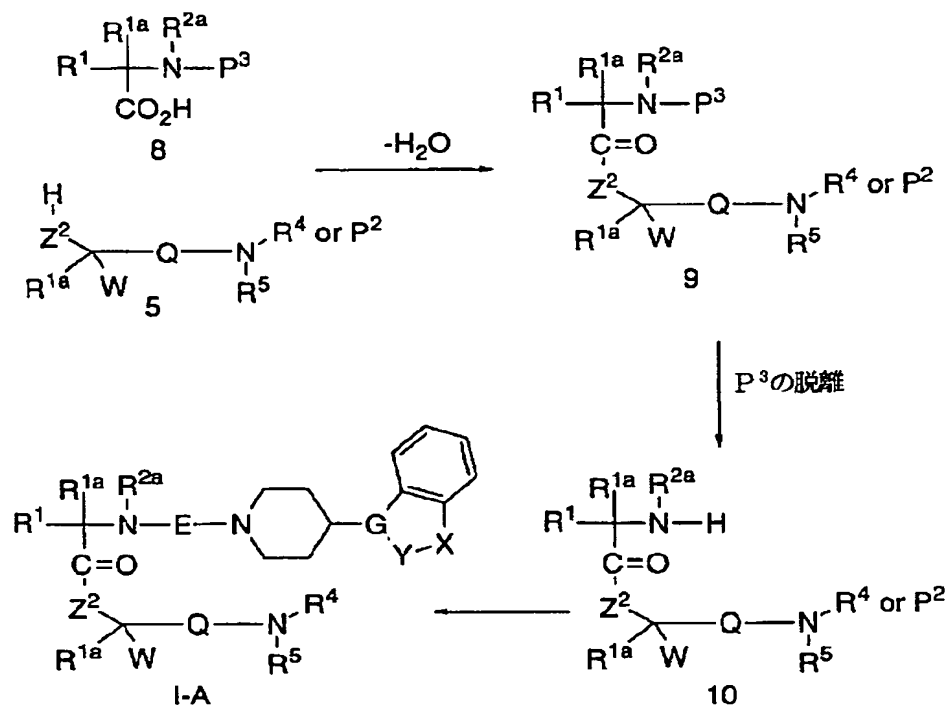


式 4 の中間体を、 $Z^2$  が酸素または置換窒素である式 5 の中間体（または  $R^4$  が  $P^2$  である式 6 の中間体）にカップリングさせ

て、標準的なエステルもしくはペプチドカップリング反応条件下で、式 I-A の化合物を得ることができる。 $P^2$  は、BOC、Cbz などのアミン保護基である。式 5 の選択的保護ジアミン類またはアミノアルコール類の多くは、市販されているかあるいは文献で公知であり、他のものは、類縁化合物について記載された文献的方法に従って製造することができる。それらの方法の一部を以下の図式に示してある。さらに、 $R^4$  または  $R^5$  が水素である場合、 $P^2$  が上記で定義の保護基である保護アミノ酸 6 をカップリング反応に用いる。I-A における  $P^2$  を脱離させて I-B を与える反応は、上記のようにして行うことができる。次に、上記で定義の  $R^4$  を、当業界で公知の手順に従って導入して、一般式 I-C の化合物を得ることもできる。例えば、 $R^4$  が置換アルキル基である場合、エポキシド

の還元的アミノ化または開環により、あるいはアルキルハライドによるアルキル化によって、それを導入することができる。R<sup>4</sup>がアミノ基である場合、硝酸1-アミノ-3,5-ジメチルピラゾール (Methods Enzymol., 25b, 558, 1972) などの試薬によってそれを導入することができる。

図式 3

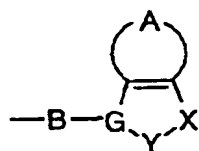


別法として、化合物 5 を原料として式 I の化合物を製造することができる。P<sup>3</sup>が例えば BOC、Cbz、Fmoc などである保護アミノ酸誘導体 8 は、多くの場合市販されている。N-保護アミノ酸 8 を、Z<sup>2</sup>が酸素または置換窒素である式 5 の中間体にカップリングさせて、標準的なエステルもしくはペプチドカップリング反応条件下で、式 9 の化合物を得ることができる。式 8 における保護基は、P<sup>2</sup>の脱離を起こすことなく、それを脱離させることができるという基準で選択する。P<sup>2</sup>保護基を脱離

させて化合物 10 を得る場合、図式 1 および図式 1 A に記載の手順に従って、そ



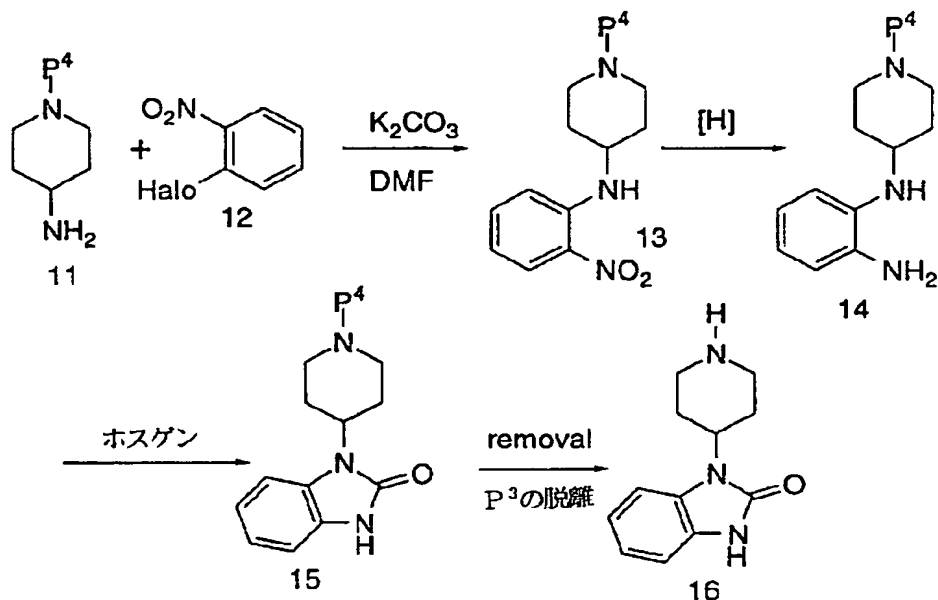
の化合物を式 I - A の化合物にさらに変換することができる。化合物 I - A をさらに I - B および I - C に変える手順は、図式 2 に示してある。



式 II

本発明の範囲に含まれる式 I I の化合物の製造は、当業界で公知の方法によって行うことができる。未置換融合ベンゾ環として示した A を有するピペリジン類について、以下の図式にそのような方法を示してある。本明細書で定義している他の環状化合物または環に異なる置換を有する化合物あるいはその両方の製造に、類似の方法を用いることができる。わかりやすくするため、以下の図式でのベンゾ環は、未置換として描いてある。ベンゾ環上に別の置換基を有する化合物は、当業界で公知の手順により本明細書に記載の方法に若干の変更を加えることで、容易に製造することができる。

図式 4

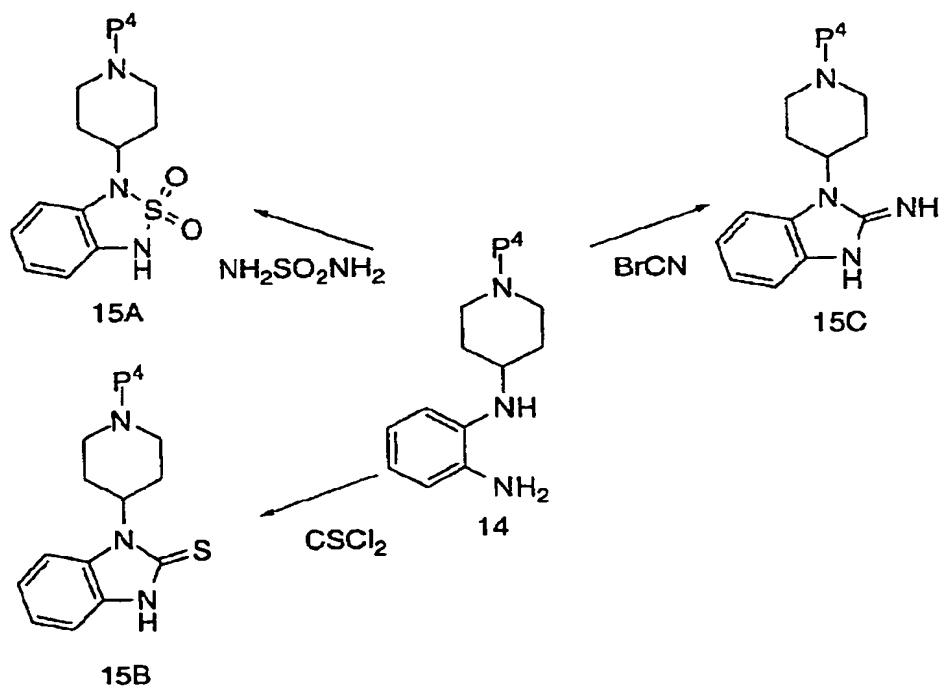


置換のないピペリジニルベンズイミダゾリノン 16 は市販品である。ベンゼン環に置換基を有する誘導体は、文献記載の方法 (J. Med. Chem., 30, 814-819 (1987))

7)および米国特許3910930号；引用によって本明細書に含まれるものとする)に従って、図式4に示した方法により製造される。P<sup>4</sup>は、ベンジル、メチル、BOC、Cbz、エチルオキシカルボニルなどの保護基である。そこで、P<sup>4</sup>がC(O)OEtである市販の4-アミノピペリジン11と置換o-ハロニトロベンゼン12との縮合によって、ニトロ化合物13が得られる。ニトロ基のアミンへの還元は、エタノールなどのプロトン性溶媒中、ラネーNi、パラ

ジウム炭素もしくは白金-炭素などの触媒による接触水素化によって行うことができる。閉環は、塩基の存在下、ホスゲンまたはDSC、CDIなどのホスゲン相当物によって行うことができる。保護基P<sup>4</sup>の脱離は、C(O)OEtの場合にはアルカリ加水分解によって、あるいはグリーンらの著作(Greene, T, and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY1991)に記載のような標準的脱保護条件によって行うことができる。

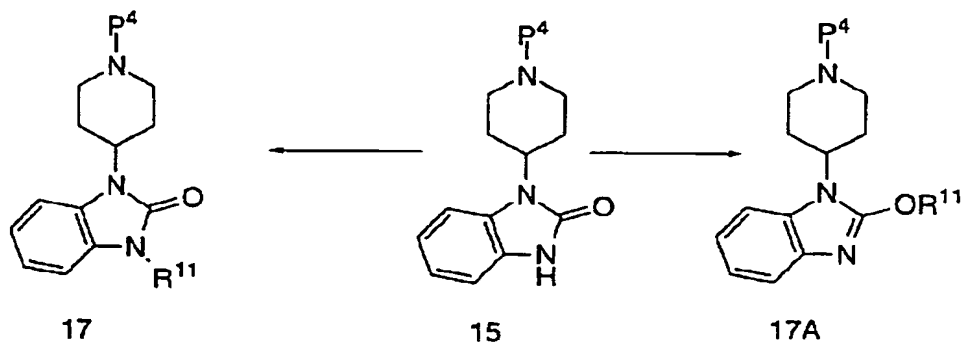
図式5



同様に、式Iの化合物でYで定義される他の基は、図式5に示した反応に従っ

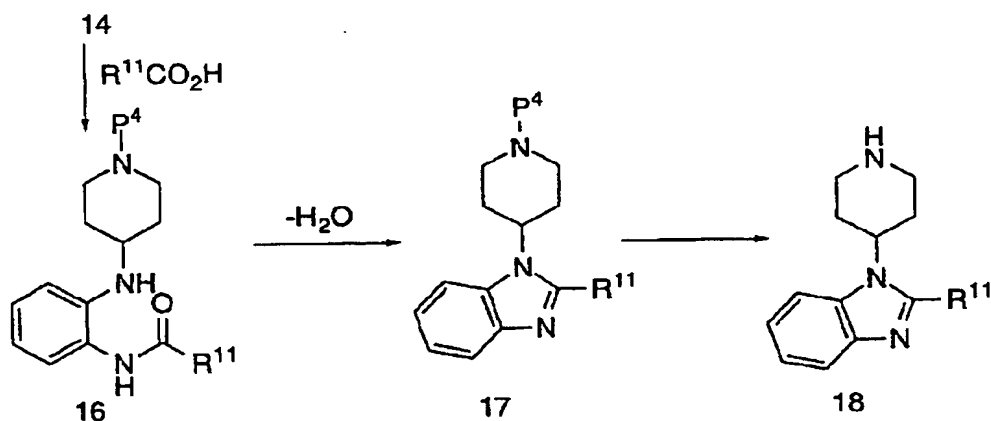
て製造することができる。そこで、環状スルファミド15Aは、ジアミン14とスルファミドとを反応させることで製造することができる。塩基存在下にジアミン14とチオホスゲンもしくはその相当物とを反応させることで、チオ尿素15Bが得られ、臭化シアンと反応させることで、化合物15Cが得られる。保護基P<sup>4</sup>は、前述の方法に従って脱離することができる。

図式 6



ピペリジンの窒素を適切な保護基P<sup>4</sup>で保護して、アルキル化、アシル化等を行うことで、ベンズイミダゾロン類を修飾して、置換基R<sup>11</sup>を導入することができる。同様に、化合物15A～Cおよび14Dを、式IのXおよびYによって定義されたように修飾することができる。保護基P<sup>4</sup>は、該保護基の脱離の際にR<sup>11</sup>の脱離や変化が起こらないように選択する。

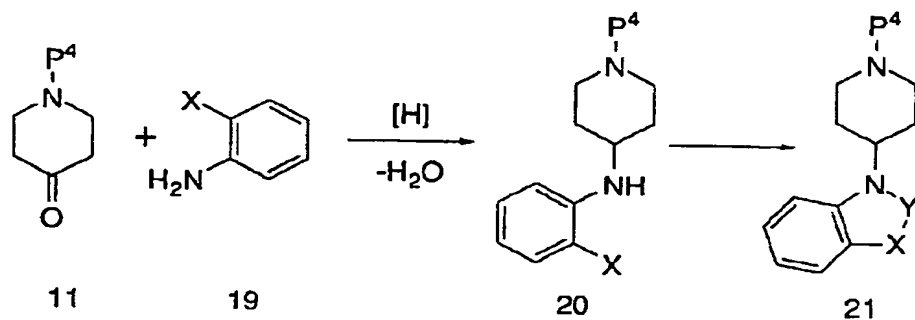
図式 7



R<sup>11</sup>が環に直接結合している場合、そのような化合物は図式7に従って製造す

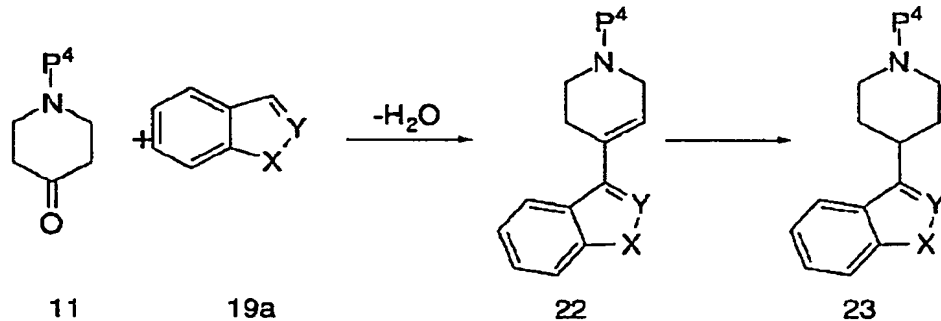
ることができる。化合物 14 をカルボン酸または相当物とカップリングさせ、次に脱水条件下で閉環することで、化合物 17 が得られる。P<sup>4</sup>保護基を脱離させることで、化合物 18 が得られる。

図式 8



別法として、X が -OH、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>11</sup>H、-SH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>H、-CH<sub>2</sub>SH 等であるオルト置換アニリン化合物 19 を、保護 4-ピペリジノン 11 で還元的にアミノ化して、化合物 20 を得ることができる。前述の化学反応によって、閉環を行うことができる。

図式 9

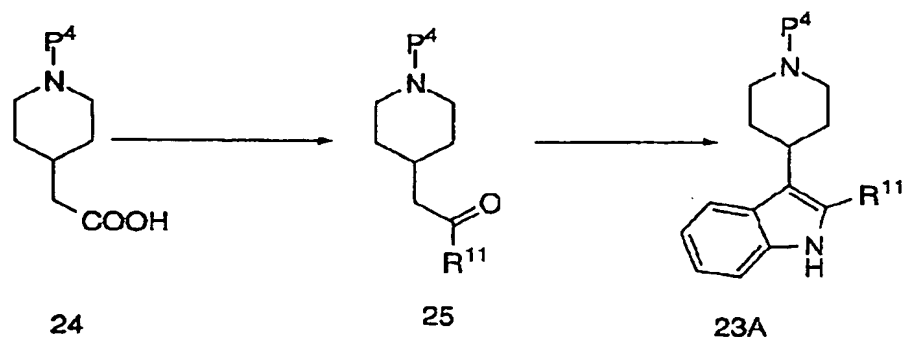


別途製造では、X が O、S、NH もしくは N-アルキルであり、Y が CH、COH、COR<sup>11</sup>、CH もしくは N である 19a などの電子リッチ芳香族化合物と保護 4-ピペリジノン 11 との酸触媒カップリング反応が関与する。この方法によって得られる 4-置換テトラヒドロピリジン 22 は、図式 1～8 に詳細に記載した化学反応を利用することで、本発明の化合物に変

換することができる。メタノール等のプロトン性溶媒中、白金もしくはパラジウ

ム触媒を使用して、4-置換テトラヒドロピリジン 22 を水素化して、式 23 のピペリジンを得ることができ、それをさらに変換して、式 I の本発明の化合物を得ることができる。

図式 10

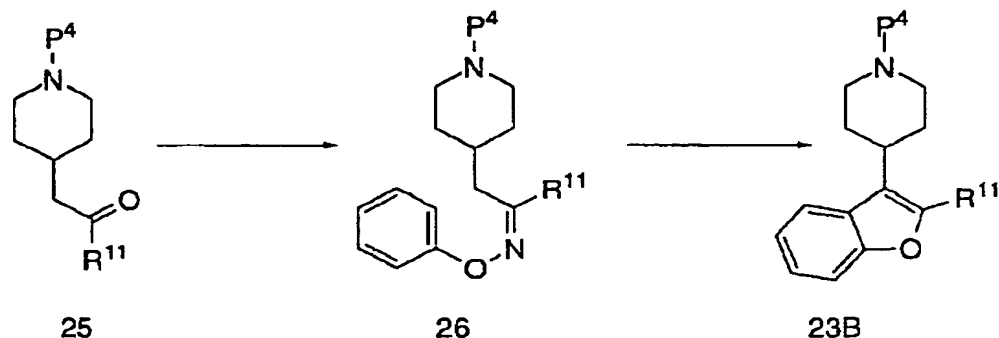


X = NH であり、Y = C R<sup>11</sup> であり、R<sup>11</sup> が H もしくはアルキルである化合物 23 の具体的なインドール体は、ケトンもしくはアルデヒドおよび芳香族ヒドラジン原料とするフィッシャーのインドール合成法 (J. Chem. Soc. Chem. Commun., 563(1981); J. Chem. Soc., 3175(1957)) を用いて製造することができる。具体的には、式 23A のピペリジン、図式 10 に示

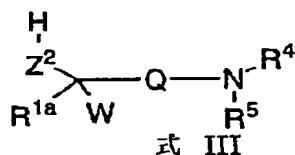
した方法に従って、保護ピペリジン酢酸化合物 24 から製造することができる。公知のカルボン酸 24 の相当するアルデヒドもしくはケトンへの変換は、当業界で公知の各種条件によって行うことができる。例えば、ベンゼンもしくは四塩化炭素などの不活性溶媒中、オキサリルクロライドもしくは塩化チオニルなどで 24 を処理することで、相当する酸塩化物を得て、それをローゼムント (Rosemund) 還元によってアルデヒド 25 (R<sup>11</sup> = H) に変換する。その変換は、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンアミドを、グリニャール試薬と反応させてケトンを得るか、LAH と反応させてアルデヒドを得るビエンレブ (Wienreb) 法によっても行うことができる。ほとんどのヒドラジン類が、市販品であるか文献的に公知であり、それに従って製造することができる。フィッシャーのインドール合成条件下で、ケトン 25 とヒドラジンを縮合させることにより、インドール化合物 23A が得られる。保護基 P<sup>4</sup> を標準的な方法によって脱離させ、図式 1 ~ 8 に

示した化学反応によって本発明の化合物に変換することができる。

図式 1 1

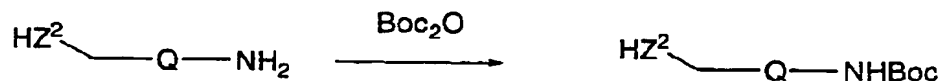


o-アリールオキシムから式23Bのベンゾフランを得る類似の合成を、図式12に示したような25から26への変換によって例示してある (Tetrahedron Lett., 2867(1967)参照)。



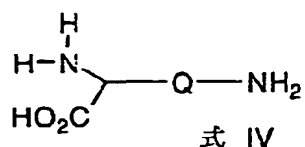
多くの場合、本発明の範囲に含まれる式IIIの化合物または該化合物のモノ保護体は、市販されているか当業界では公知である。Z<sup>2</sup>がNHもしくはOであり、R<sup>1a</sup>、W、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がHであり、Qが-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>- (xおよびyは1~7)である最も簡単な場合、該式はジアミンを表し、その一部は市販されている。モノBoc保護アミンは、過

剰のジアミンとBoc<sub>2</sub>Oとをメタノール中で反応させることで製造することができ、Boc保護アミノアルコールは、アミノアルコールとBoc<sub>2</sub>Oとを反応させることで製造することができる。



上記の手順は、R<sup>1a</sup>およびWが前記で定義した基である式IIIの化合物にも

応用することができる。



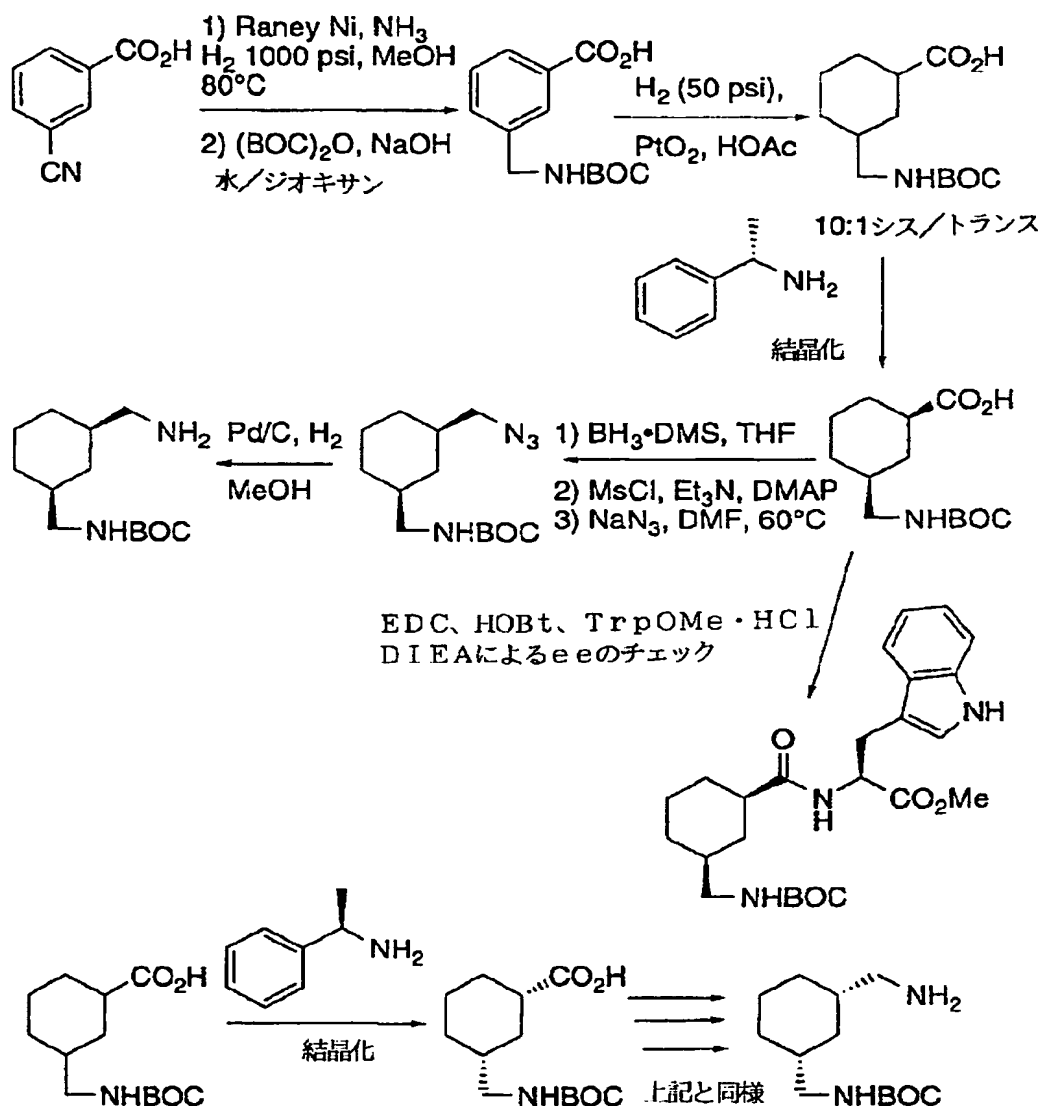
式IVの化合物はアミノ酸を表し、一部は市販されている。アミノ酸を修飾して、本願の範囲で定義される化合物を得ることができる。例えば、適切に保護された2個のアミノ基により、アルントーアイスタート (Arndt-Eistert) 反応によって、カルボン酸を次に高次の相同体に変換したり、あるいはアミドまたはエステルなどの相同酸の誘導体とすることができる。その酸はさらに、定義した通りの各種アミンによって、アミドに変換することもできる。酸をアルコールまで還元し、それをアルキ

ル化によってエーテルに変換するか、あるいは当業者に公知の方法で還元することができる。

光学的に純粋なシス-3-アミノメチル-1-BOC-アミノメチルシクロヘキサンエナンチオマーは、市販のm-シアノ安息香酸を原料として製造される(図式12)。ラネ-Ni/H<sub>2</sub>によってニトリルを還元し、次に得られた1級アミノ基を保護する。次に、PtO<sub>2</sub>を触媒として用いて芳香環を還元して、主成分としてシス-シクロヘキサンカルボン酸を得る。以下に示すように、(S)もしくは(R)-α-メチルベンジルアミンのいずれかを用いて塩を形成することで一連の結晶化を行って、ホモキラルのシス酸を生成する。得られた酸をTrp-OMeで誘導体化し、<sup>1</sup>H NMRスペクトラムでのメトキシメチルの1重線の積分を得ることで、エナンチオマー純度を評価する。α-メチルベンジルアミンのS-エナンチオマーとの結晶化から得られる純粋な塩についてx線構造を解析することで、絶対立体化学を決定するが、それは以下の図式12に示してある。純粋な酸をボラン酸化し、続いて得られたアルコールをそのメシレートに変換し、アジドアニオンで置換することで、相当するアジドメチル化合物を得る。アジド基の還元(Pd/C、

H<sub>2</sub>) により、最終目的化合物に組み込める形の所望のアミンが得られる。

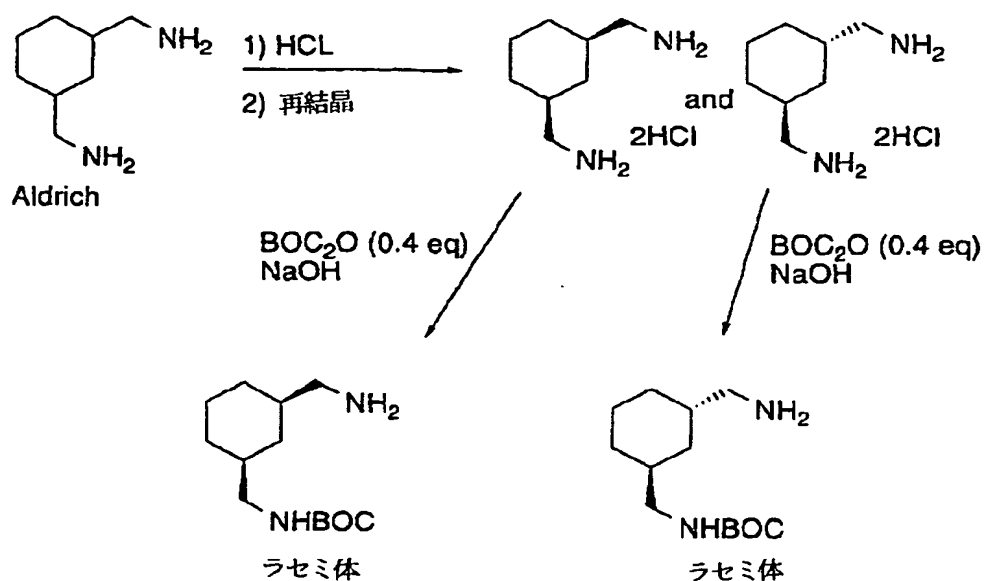
図式 1 2



ラセミ体のシスおよびトランス-3-アミノメチル-1-BOC-アミノメチルシクロヘキサン異性体も製造し（図式13）、目的化合物に組み入れる。市販のビスアミノメチルシクロヘキサン（シス異性体とトランス異性体の混合物として市販されている）を2塩酸塩に変換し、メタノール/酢酸エチルから結晶化することで、純粋なシス異性体および純粋なトランス異性体に分割する。過剰のジアミンにBOC<sub>2</sub>Oをゆっくり加えることで、モノBOC保護を行う。

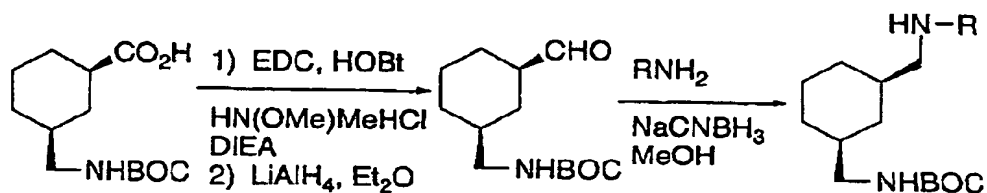


図式 1 3



ホモキラルのシス-3-アミノメチル-1-BOC-アミノメチルシクロヘキサンから誘導される2級アミンも、目的の類縁体に組み込まれる。そのような2級アミンは、ビエンレブ (Wienreb) アミドへの変換とそれに続く相当するアルデヒドへの還元によって、相当する純粋な酸 (酸の製造については図式 1 2 を参照) を原料として製造する (図式 1 4)。各種アミンによる還元的アミノ化によって2級アミンが得られる。

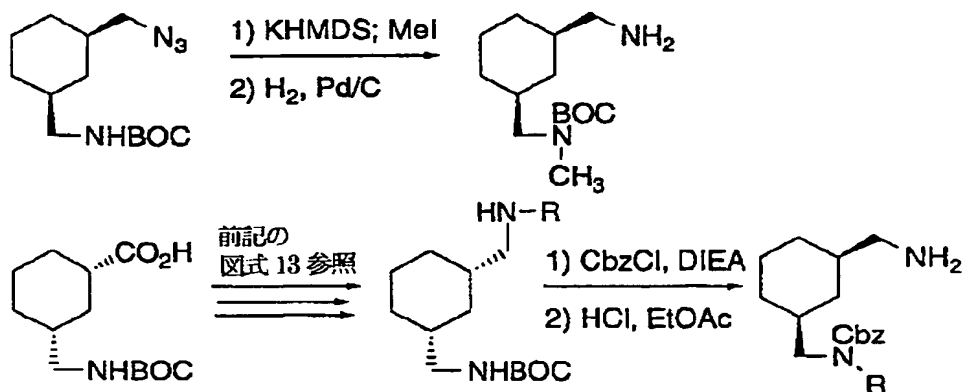
図式 1 4



最終目的物である類縁体で最終的に末端アミノ基となると考えられる2級アミノ官能基を有する前駆体アミンを各種方法によって製造する。例えば (図式 1 5)、下記のアジド中間体 (図式 1 2 に示した方法に従って製造) を  $\text{KHMDs}$  によって脱プロトン化し、ヨウ化メチルによってアルキル化する。次にアジド基を還元することで、N-メチル-N-BOC前駆体を得る。

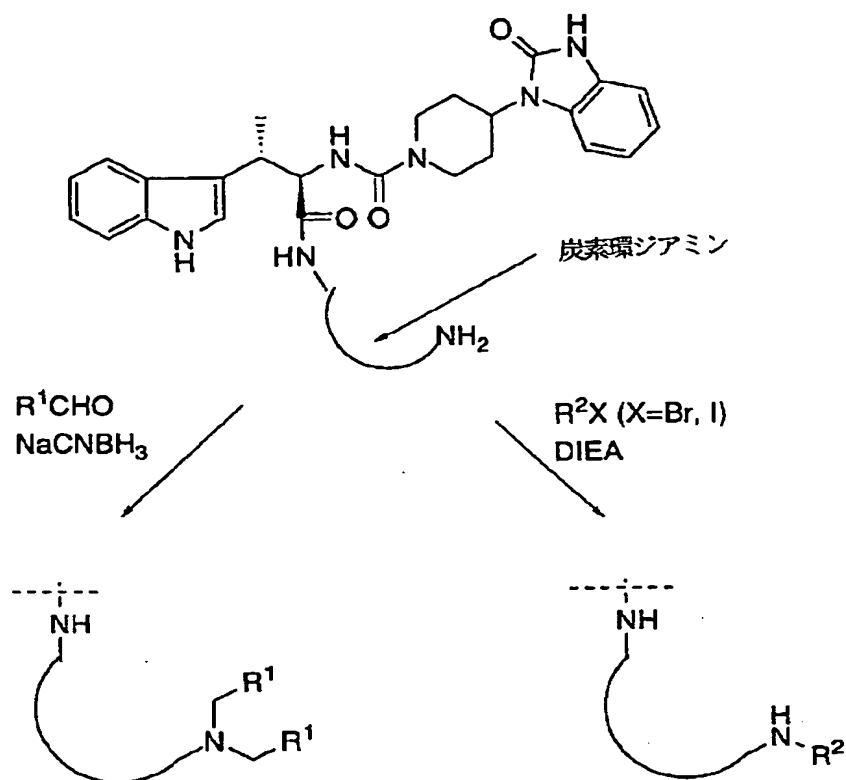
れる。別の戦略（図式15）では、前述の酸中間体を原料とする。相当する2級アミンへの変換は、図式13に示したものと同一方法で行う。2級アミンの保護をCbz-Clを用いて行う。次に、BOC基を脱離させることで、目的の類縁体に容易に組み込めるN-アルキル-N-Cbz-アミンが得られる。

図式15



別法として、3級または2級のアミンを末端とする最終目的物を、合成の後半の段階で製造することができると考えられる（図式16）。完全に組み立てた1級アミンに基づく化合物を、アルデヒドで還元的にアルキル化して3級アミンを得るか、あるいはハロゲン化アルキルでアルキル化して2級アミンを得ることができる。

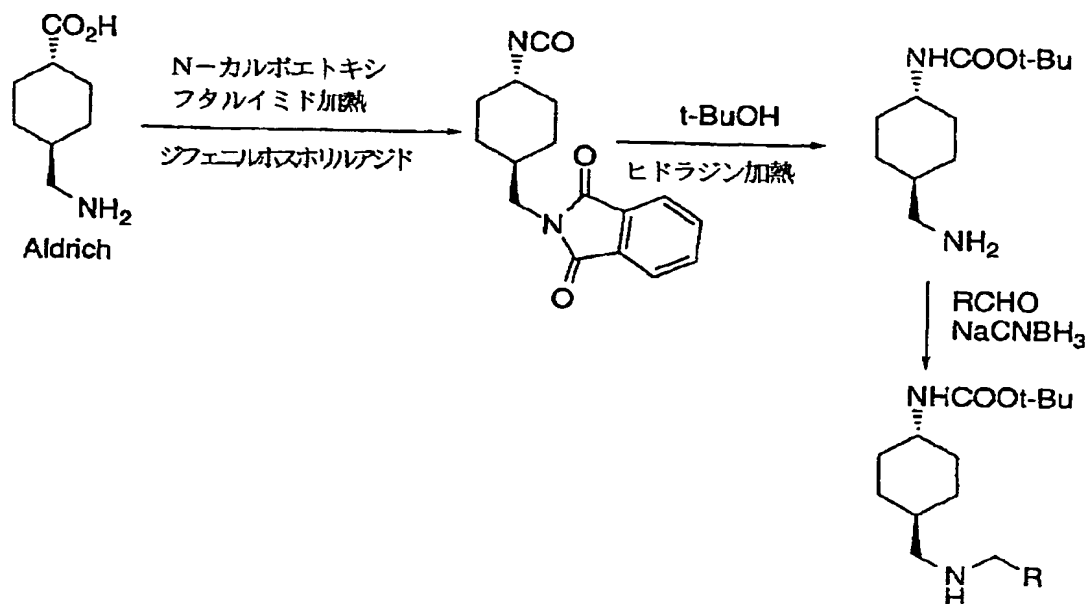
図式16



トランス-1-N-BOC-アミノ-4-アミノメチルシクロヘキサンは、以下に示した市販のアミノ酸から製造される(図式17)。アミンをそのフタルイミドとして保護し、次にクルティウス転位を行って、アミノ保護イソシアニドを得る。イソシアニドをt-ブタノールで捕捉し、次にヒドラジンを用いてフタルイミド保護基を脱離させることで、目的のアミンを得て、そのアミンを各種類縁体に組み入れる。遊離アミンを各種アル

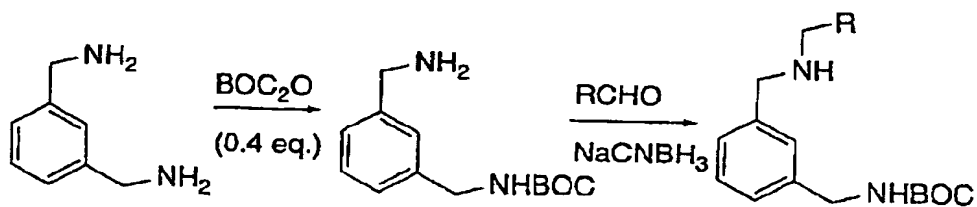
デヒドで還元的にアルキル化することで2級アミンを得て、そも最終目的類縁体に組み入れる。

図式 17



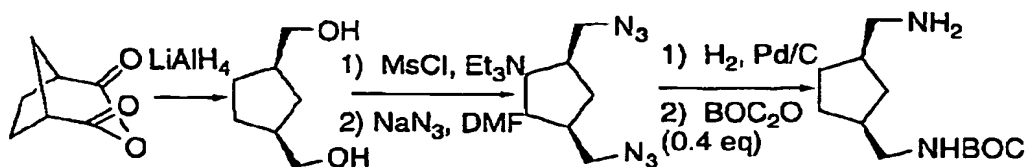
モノ保護-1, 3-ビスアミノメチルベンゼン中間体も、有効な類縁体となる。その化合物は、市販の  $m$ -キシレンジアミンを原料として製造される（図式 18）。過剰のジアミンに  $\text{BOC}_2\text{O}$  をゆっくり加えることでモノ保護アミンを得て、それを目的化合物の合成に用いる。別法として、各種アルデヒドによる還元アルキル化によって、相当する 2 級アミンが得られる。

図式 18



ラセミ体のシス-3-アミノメチル-1-BOC-アミノメチルシクロペンタンは、図式 19 に示した方法に従って製造される。市販の無水物の還元により、シス-ヒドロキシメチルシクロペンタンが得られる。ビス-メシレートに変換し、次にアジドで置換することで、相当するビス-アジドが得られる。モノ保護体（前述の方法に従って）の還元により、所望の中間体アミンが得られる。

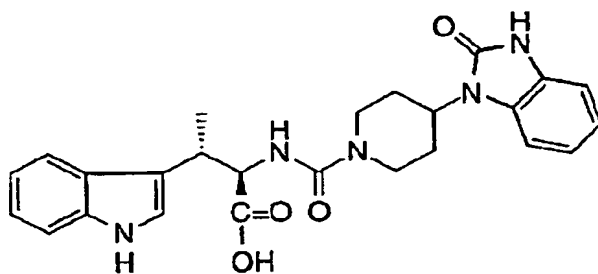
図式 19



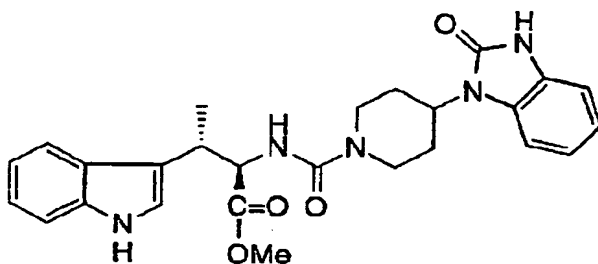
本発明の好ましい化合物は、以下の実施例に具体的に記載した化合物のいずれかまたは全てである。しかしながら、これら

の化合物は、本発明と見なされる唯一の属を構成していると解釈すべきものではなく、該化合物またはその部分の組み合わせ自体は、一つの属を構成できるものである。以下、実施例によって本発明の化合物の製造についての詳細を説明する。以下の製造手順の条件および工程に公知の変更を加えることで、これらの化合物を製造できることは、当業者であれば容易に理解できよう。別段の断りがない限り、温度は全て℃単位である。

#### 中間体 1



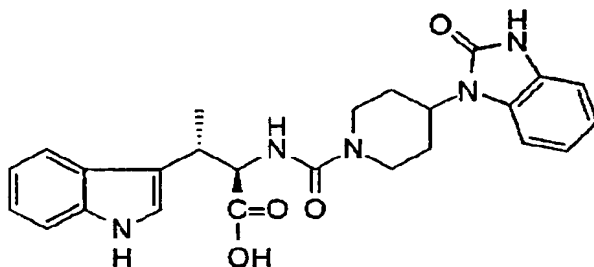
#### 段階 A :



6-メチル-D-トリプトファンメチルエステル (6.00 g、25.9 mmol) を、ジスクシニミジルカーボネート (6.95 g、27.1 mmol) および DIEA (11.3 mL、64.6 mmol) の塩化メチレン中混合物と混

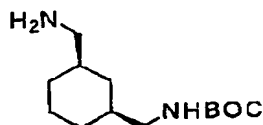
合した。反応混合物を0.5時間攪拌後、4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)-ピペリジン(5.90g、27.1mmol)を加え、混合物を終夜攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、1N HCl(100mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100mL)およびブライン(100mL)の順で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をMPLC(シリカ、5%メタノール/酢酸エチル)で精製して、白色固体7.55gを得た。

段階B:

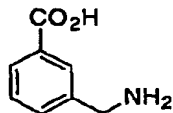


前段階からのカップリング生成物(7.55g、15.9mmol)をTHF(30mL)に溶かし、LiOH(2.67g、63.6mmol)の1:1EtOH/水(60mL)溶液で処理し、室温で4時間攪拌した。3N HClを加えることでpHを約2~3に調節し、得られた溶液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して、白色固体6.50gを得た。

中間体2a, 2b(いずれもエナンチオマー)



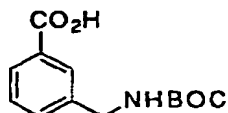
段階A:



市販のm-シアノ安息香酸(38g、0.26mol)をメタノール(350

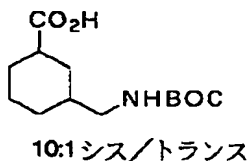
m L) に溶かした。ラネー N i ( 2 g ) を加え、N H<sub>3</sub> 7 5 m L を容器中に凝縮させた。得られた混合物を、1 0 0 0 p s i の H<sub>2</sub> 下、8 0 ℃ で 1 6 時間攪拌した。混合物をセライト濾過し、濃縮した。粗生成物を次の段階に用いた。

段階 B :



上記段階からの粗生成物 ( 0 . 2 6 m o l ) を、N a O H ( 1 8 . 7 g 、 0 . 4 6 8 m o l ) の水溶液 ( 水 2 0 0 m L ) に加えた。次に、滴下漏斗を用いて、B O C 2 O ( 6 2 g 、 0 . 2 8 m o l ) の p - ジオキサン ( 2 0 0 m L ) 溶液を 0 . 5 時間かけて滴下した。さらに 2 時間後、反応混合物を濃縮してジオキサンを除去し、D C M ( 2 0 0 m L ) で 2 回洗浄した。氷浴で冷却しながら濃 H C l をゆっくり加えることで水相を酸性とした。若干のガス発生により、ラネー N i が残留していることが示された。水系混合物をエーテルで 2 回抽出した ( 2 0 0 m L ) 。合わせたエーテル抽出液を 1 N H C l ( 2 0 0 m L ) およびブライン ( 2 0 0 m L ) で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮して、白色固体 3 . 3 g を得た。

段階 C :



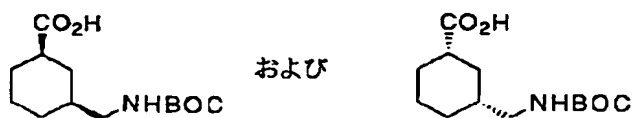
前段階からの生成物 ( 1 0 . 0 g 、 3 9 . 8 m m o l ) の氷酢酸 ( 4 0 m L ) 溶液に P t O<sub>2</sub> を加え、得られた混合物を 5 0 p s i の H<sub>2</sub> 下で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾過ケーキをさらにメタノールで 2 回洗浄した ( 各 5 0 m L ) 。濾液を濃縮した。残留している酢酸をトルエン/酢酸共沸によって除去した。生成物 ( 1 3 . 1 5 g ) を白色固体として回収した。<sup>1</sup>H N M R 分析は、生成物が ≥ 1 0 : 1 シス/トランスであることを示していた。

CI-MS :  $C_{13}H_{17}NO_4$

計算値 : 257

実測値 : 258 (M+H)

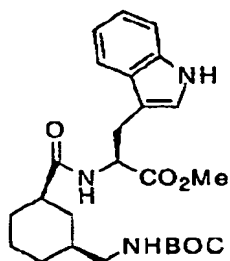
段階D :



上記反応のラセミ生成物 (78 g、0.30 mol) を、(39 mL、0.30 mol) の酢酸エチル溶液と混合した。緩やかな攪拌下にゆっくり冷却して室温とし、攪拌を終夜継続して結晶を得た。上記操作を4回繰り返した (1回前の精製から得た純粋な種結晶を用いて、精製の効率を高めた)。得られた塩

を酢酸エチルと3N HClとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して、光学的に純度の高い酸9.3 gを得た。酸の純度は、以下に記載の誘導体化によって、 $\geq 20:1$ であることが認められた。両方の立体中心の絶対立体化学を、x線結晶解析によって、最終の純粋な (S)- $\alpha$ -メチルベンジルアミン塩 (以下参照) がカルボニル基に対して (R)- $\alpha$ であり、BOC-アミノメチル基に対して (S)- $\alpha$ であると決定した。上記精製からの母液を合わせたものを上記の方法に従って遊離酸に変換し戻した。(R)- $\alpha$ -メチルベンジルアミンを用い、同じ方法にて、MLから回収した酸の再結晶を3回行って、上記の最初のバッチとは反対の絶対立体化学を有する遊離酸9.6 gを得た (アミンの抽出除去後)。やはり、誘導体の<sup>1</sup>H NMR分析によって、純度が $\geq 20:1$ であることが示された。

光学純度の測定



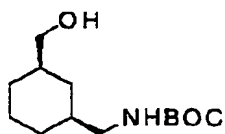


上記の方法で精製した酸の少量サンプル ( 10.8 mg、0.0420 mmol ) を、H-Trp-OMe·HCl ( 14 mg、0.055 mmol )、EDC ( 12 mg、0.063 mmol )、HOBT ( 9.0 mg、0.063 mmol ) および DTEA ( 10 mL、0.055 mmol ) の DCM ( 1 mL ) 中混合物と混合した。得られた溶液を室温で 3 時間攪拌したところ、TLC 分析で原料の酸は検出されなかった。反応混合物を DCM ( 10 mL ) で希釈し、1 N HCl ( 5 mL で 3 回 )、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 5 mL で 3 回 ) およびブライン ( 5 mL ) の順で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物の <sup>1</sup>H NMR 分析で、Lys-OMe 基に由来する 1 重線シグナルの積分によって、異性体比が約 25 : 1 であることがわかった。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) δ 8.35 (br s、1H)、7.50 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.35 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.17 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.09 (t、J = 7.6 Hz、1H)、6.94 (d、J = 1.5 Hz、1H)、5.95 (d、J = 7.6 Hz、1H)、4.91 (m、1H)、4.59 (br s、1H)、3.69

(s、3H)、3.31 (dd、J = 6.1, 15.2 Hz、2H)、3.00 (m、1H)、2.83 (m、1H)、1.99 (m、1H)、1.86 ~ 1.60 (m、5H)、1.44 (s、9H)、1.31 ~ 1.12 (m、2H)、0.98 (q、J = 11.4 Hz、1H)、0.82 (m、1H)

段階 E :



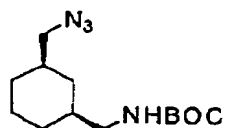
純粋な (3S)-BOC-アミノメチルシクロヘキサノール (1R)-カルボン酸 (495 mg、1.92 mmol) を THF (5 mL) に溶かし、冷却して 0℃ とし、BH<sub>3</sub>·DMS の 2 M THF 溶液 (1.6 mL、3.2 mmol) を滴下した。0℃ でさらに 5 分間経過させた後、昇温させて室温とし、反応混合物を

1. 5時間攪拌した。水を滴下して残留ボランを分解した。ガスの発生が止んだ時点で、反応混合物を酢酸エチル (75 mL) で希釈し、1 N HCl (50 mL)、ブライン (50 mL) の順で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物 (534 mg) を得て、それをそれ以上精製せずに用

いた。反対の絶対立体化学を有するアルコールを同様にして製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.60 (br s, 1H)、3.42 (m, 2H)、2.94 (m, 2H)、1.82~1.68 (m, 5H)、1.48 (m, 1H)、1.41 (s, 9H)、1.23 (m, 1H)、0.82 (m, 2H)、0.58 (q, J = 12.4 Hz, 1H)

段階 F :



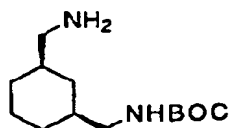
上記の方法に従って製造したアルコール (445 mg, 1.83 mmol) のDCM (10 mL) 溶液を0℃とし、それにトリエチルアミン (510 mL, 3.66 mmol) およびDMAP (約50 mg, 触媒量) を加え、次にメタンサルホニルクロライド (160 mL, 2.01 mmol) を加えた。1.5時間後、反応混合物をDCM (75 mL) で希釈し、1 N HCl (50 mLで2回)、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (50 mLで2回) およびブライン (50 mL) の順で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱

水し、濾過し、濃縮して、メシレート生成物 (594 mg) を得て、それを直ちに次の反応に用いた。該メシレート (590 mg, 1.83 mmol) およびNaN<sub>3</sub> (238 mg, 3.66 mmol) のDMF (5 mL) 溶液を65℃で7時間攪拌した。反応混合物をエーテル (60 mL) で希釈し、水で5回 (各40 mL) およびブラインで1回 (40 mL) 洗浄した。エーテル層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物422.7 mgを得た。反対の絶対立体化

学を有するアジドを、相当するアルコールから、同様にして製造した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.58 (br s, 1H), 3.12 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.82 ~ 1.68 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (m, 1H), 0.93 ~ 0.76 (m, 2H), 0.62 (q,  $J = 12$  Hz, 1H)

段階 G :



上記の方法に従って製造した中間体 (409 mg, 1.53 mmol) を、10% Pd/C (80 mg) のメタノール (12 mL) 中混合物と混合した。その混合物をH<sub>2</sub>風船下で6時間攪拌し、セライト濾過した。濾過ケーキを追加のメタノール50 mLで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、1.5% NH<sub>4</sub>OH 溶液、13.5% MeOH、85% DCM) によって、純粋なアミンを得た (264.1 mg)。

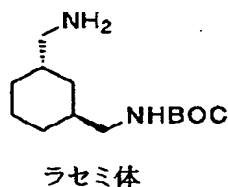
$[\alpha]_D^{25} = -5.2^\circ$  (c 0.78, CHCl<sub>3</sub>)

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.61 (br s, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.50 (dd,  $J = 6.4, 2.4$  Hz, 2H), 1.80 ~ 1.66 (m, 4H), 1.50 (見かけの br s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (m, 1H), 0.79 (m, 2H), 0.52 (q,  $J = 12.4$  Hz, 1H)

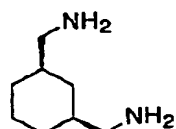
中間体 2c, 2d (トランスおよびシス、ラセミ体)



および

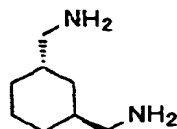


段階 A :



メソ体

および

C<sub>2</sub>-不斉

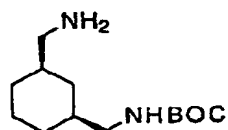
異性体の混合物として販売されている市販の1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン(200g、1.41mol)をイソプロパノール(1リットル)に溶かし、濃HCl(12N、240mL、2.88mol)を加えた。添加終了後、溶媒を除去し、残留物を熱メタノール/酢酸エチル(約1:1)から結晶化させた。トランス異性体豊富なものが最初に結晶化した。しかしながら、母液から得られた塩を数回再結晶することで、10:1シス/トランスジアミン塩酸塩(<sup>1</sup>H NMRで決定)76.4gが得られた。<sup>1</sup>H NMRによって結晶とMLを調べ、その後さらに再結晶を行うことで、トランス豊富な少量のジアミンも得られた(約1:8シス/トランス)。

<sup>1</sup>H NMRトランス異性体(CD<sub>3</sub>OD、400MHz) d 2.91 (dd、J = 7.5, 1.1 Hz、4H)、2.01 (m、2H)、1.71 (m、2H)、1.58 (見かけの t、J =

6 Hz、4H)、1.38 (m、2H)

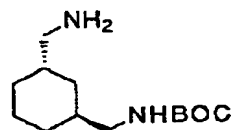
<sup>1</sup>H NMRシス異性体(CD<sub>3</sub>OD、400MHz) d 2.86 (dd、J = 13, 6.5 Hz、2H)、2.79 (dd、J = 13, 7.6 Hz、2H)、1.90~1.82 (m、3H)、1.74 (m、2H)、1.58 (m、1H)、1.38 (m、1H)、0.99 (m、2H)、0.79 (q、J = 12 Hz、1H)

段階 B :



ラセミ体

および



ラセミ体

シス化合物の場合 :

上記の方法に従って製造したメソジアミン・2塩酸塩（6.5 g、30 mmol）をメタノール（75 mL）に溶かし、NaOH（1.27 g、31.7 mmol）を加えた。全ての試薬が完全に溶解した時点で、BOC<sub>2</sub>O（2.68 g、12.1 mmol）のp-ジオキサン（20 mL）溶液を、滴下漏斗を用いて1.25時間かけて滴下した。滴下後、反応混合物をさ

らに3.5時間攪拌し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をDCM（100 mL）に溶かし、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液（75 mL）、水（75 mL）およびブライン（75 mL）の順で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物を得た（2.94 g、100%）。トランスモノBOC化合物を、同様にして製造した。

シス：

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.60 (br s, 1H)、2.93 (m, 2H)、2.51 (m, 2H)、1.80~1.66 (m, 4H)、1.57 (m, 2H)、1.41 (s, 9H)、1.24 (m, 1H)、0.80 (m, 2H)、0.52 (q, J = 12.1 Hz, 1H)

トランス：

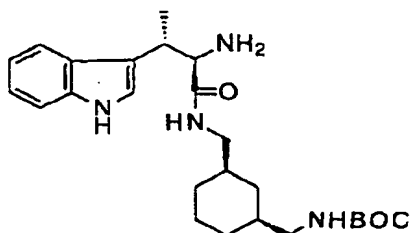
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ

ESI-MS : C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

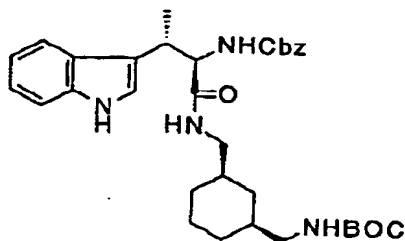
計算値：242

実測値：243 (M+H)

中間体 3



段階 A：



( 3 R ) - アミノメチル - ( 1 S ) - B O C - アミノメチルシクロヘキサン ( 上記の 2 a 、 1 . 4 6 g ) 6 . 0 4 m m o l ) 、  $\beta$  - メチル T r p ( 2 . 0 3 g 、 6 . 0 4 m m o l ) および H O B t ( 1 . 4 7 g 、 1 0 . 9 m m o l ) の D C M ( 5 0 m L ) 中混合物に、0℃で E D C ( 2 . 0 8 g 、 1 0 . 9 m m o l ) を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応混合物を追加の D C M ( 1 5 0 m L ) で希釈し、1 N H C l ( 1 0 0 m L ) 、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 1 0 0 m L ) およびブライン ( 1 0 0 m L ) の順で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過

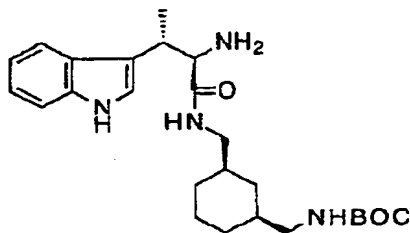
し、濃縮した。M P L C ( シリカ、7 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) による精製で、生成物 2 . 4 0 g ( 6 9 % ) を白色固体として得た。

E S I - M S : C <sub>33</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> .

計算値 : 5 7 6

実測値 : 5 7 7 ( M + H )

段階 B :



前段階からの中間体 ( 2 . 4 0 g 、 4 . 1 6 m m o l ) をメタノール ( 5 0 m L ) に溶かし、H <sub>2</sub> ( ガス ) 下、触媒の P d / C ( 1 0 % 、 2 4 0 m g ) 存在下に 1 . 2 5 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾過ケーキを追加のメタノールで洗浄し、合わせた濾液を濃縮して、所望の生成物 1 . 8 2 g ( 9 9 % )

を得た。

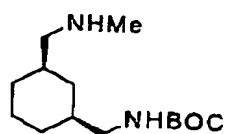
$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.76 (br s, 1H)、7.72 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H)、7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H)、7.17 (見かけの t,  $J = 8.4$  Hz, 1H)、7.11 ~ 6.97 (m, 2H)、4.68 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H)、3.76 (m, 2H)、3.12 (m, 1H)、3.00 (m, 1H)、2.86 ~ 2.78 (m, 2H)、1.90 (m, 4H)、1.69 (m, 2H)、1.59 (m, 1H)、1.44 (s, 9H)、1.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)、1.19 (m, 2H)、0.71 (m, 2H)、0.37 (q,  $J = 12$  Hz, 1H)

ESI-MS: C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

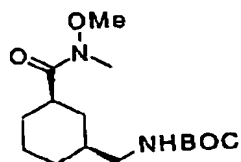
計算値: 442

実測値: 443 (M + H)

中間体 4



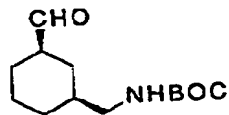
段階 A:



前述の方法に従って製造した純粋な (3S) - BOC - アミノメチルシクロヘキサン - (1R) - カルボン酸 (3.93 g, 15.3 mmol) を N - メチル - O - メチル - ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.98 g, 30.6 mmol)、HOBt (4.13 g, 30.6 mmol) および DIEA (5.90 mL, 3.6 mmol) の DCM (100 mL) 中混合物と混合した。得られた溶液を

冷却して0℃とし、EDC (5.86 g、30.6 mmol) で処理した。反応混合物を昇温させて室温とし、2時間攪拌した。反応混合物をDCM (200 mL) で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (100 mLで2回)、1N HCl (100 mLで2回) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物4.52 gを得た。

段階B:

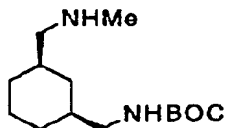


前段階からの生成物 (1.93 g、6.42 mmol) を脱水エーテル (150 mL) に溶かし、冷却して0℃とし、Li

AlH<sub>4</sub>・2THFの1.0Mトルエン溶液 (8.03 mL、8.03 mmol) を5分間かけて滴下した。さらに1時間経過させた後、発泡が停止するまで水を滴下することで反応停止した。反応混合物を1N HCl (100 mLで2回)、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。エーテル層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物を油状物として得た (1.53 g、99%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) δ 9.61 (d、J = 2 Hz、1H)、4.63 (br s、1H)、3.00 (m、2H)、2.23 (m、1H)、2.04 ~ 1.83 (m、3H)、1.78 (m、2H)、1.53 ~ 1.08 (m、2H)、1.44 (s、9H)、0.88 (m、2H)

段階C:



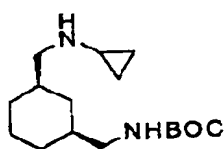
前段階で得られたアルデヒド (2.98 g、12.4 mmol) を、メチルアミン塩酸塩 (2.50 g、37.0 mmol) お



よびNaOAc (15.2 g、185 mmol) のメタノール (100 mL) 中混合物と混合した。15分後、NaCNBH<sub>3</sub> (2.33 g、37.0 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を除去し、残留物をDCM (150 mL) に溶かし、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (100 mLで2回) およびブライン (100 mLで2回) で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製 (シリカ、1.5% NH<sub>4</sub>OH溶液、13.5% メタノール/DCM) により、純粋な生成物778.4 mgを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.61 (br s, 1H)、2.97 (m, 2H)、2.45 (m, 2H)、2.43 (s, 3H)、2.13 (br s, 2H)、1.78 (m, 4H)、1.49 (m, 1H)、1.43 (s, 9H)、1.27 (m, 1H)、0.88 (m, 2H)、0.59 (q, J = 16 Hz, 1H)

#### 中間体 5



中間体4の製造について記載の方法と同様にして、その合成で使用したアルデヒド (中間体4段階B、124 mg、0.516 mmol) を、シクロプロピルアミン (88.0 mg、1.55 mmol) および酢酸 (pH = 7となるまで滴下) のメタノール (5 mL) 溶液と混合した。NaCNBH<sub>3</sub> (52 mg、0.83 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、DCM (25 mL) で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (10 mLで2回) およびブライン (10 mLで2回) で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して、所望の2級アミンを油状物として得た (127.5 mg、88%)。

ESI-MS : C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

計算値 : 282

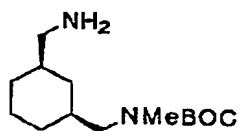
実測値 : 283 (M + H)

#### 中間体 6 ~ 12

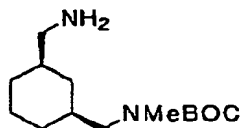
中間体 4 または中間体 5 のいずれかについて記載の方法と同様にして、中間体 6 ~ 12 (以下の表に示した) を製造した。

中間体	構造	ESI-MS	中間体	構造	ESI-MS
6		計算値 C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O 4: 356 実測値:357 (M+H)	10		計算値 C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O 2- F3: 338 実測値:339 (M+H)
7		計算値 C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O 2: 284 実測値:285 (M+H)	11		
8		計算値 C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O 2: 298 実測値:299 (M+H)	12		
9		計算値 C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O 2: 312 実測値:313 (M+H)			

### 中間体 13



### 段階 A :

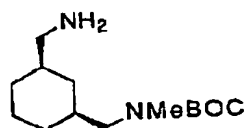


上記の方法に従って製造した (3R) -アジドメチルー (1S) -BOC-アミノメチルシクロヘキサン (275 mg、1.03 mmol) を THF (5 mL

に溶かし、冷却して0℃とし、0.5 M KHMDSのトルエン溶液(4.1 mL、2.1 mmol)を3分間かけて滴下した。さらに15分間経過させた後、ヨウ化メチル(128 mL、2.05 mmol)を加え、反応混合物を昇温させて室温とし、1.3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、1 N HCl(40 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(40 mL)およびブライン(40 mL)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物295 mgを油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.12 (m, 2H)、3.03 (m, 2H)、2.82 (br s, 3H)、1.82~1.50 (m, 6H)、1.42 (s, 9H)、1.22 (m, 1H)、0.83 (m, 2H)、0.62 (br q, J = 12 Hz, 1H)

段階 B :



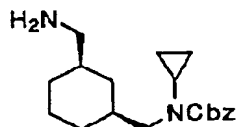
前段階からの生成物(291 mg、1.03 mmol)を10% Pd/C(60 mg)のメタノール(10 mL)中混合物と混合し、風船で導入したH<sub>2</sub>(ガス)下、終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾過ケーキを追加のメタノール(30 mL)で洗浄した。合わせた抽出液を濃縮して、粗生成物256.6 mgを得た。

ESI-MS : C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

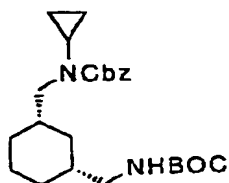
計算値 : 256

実測値 : 257 (M + H)

中間体 14



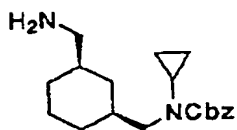
## 段階 A :



上記の方法に従って製造した中間体 12 ( 106 mg、0.374 mmol ) を、DIEA ( 91 mL、0.52 mmol )

および DCM ( 5 mL ) 溶液と混合し、得られた溶液を冷却して 0℃とし、Cbz-Cl ( 61 mL、0.43 mmol ) を滴下した。反応混合物を室温まで昇温させ、2 時間攪拌した。残留 Cbz-Cl を加水分解するため、水 ( 5 mL ) および DMAP ( 約 10 mg ) を加え、混合物をさらに 0.5 時間攪拌した。反応混合物を DCM ( 40 mL ) で希釈し、1 N HCl ( 40 mL )、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 40 mL ) およびブライン ( 40 mL ) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物 142.3 mg を得た。

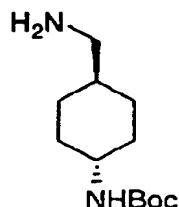
## 段階 B :



前段階の反応の生成物 ( 142 mg、0.341 mmol ) を酢酸エチル ( 10 mL ) に溶かし、得られた溶液に HCl (ガス) を 3～4 分間吹き込んだ。溶媒を除去して、生成物 117.5 mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD、300 MHz ) δ 7.37 ( m、5 H )、5.12 ( s、2 H )、3.17 ( d、J = 7.5 Hz、

2 H )、2.75 ( d、J = 6.6 Hz、2 H )、2.60 ( m、1 H )、1.90～1.55 ( m、7 H )、1.29 ( m、2 H )、0.92 ( m、2 H )、0.78 ( m、1 H )、0.63 ( m、2 H )

中間体 15N - ( 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) シクロヘキシルメチルアミン段階 1 : N - ( トランス - 4 - カルボキシシクロヘキシルメチル ) フタルイミド

N - カルボエトキシフタルイミド ( 21.9 g、0.10 mol )、トランス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキサノカルボン酸 ( 15.7 g、0.10 mol ) およびトリエチルアミン ( 14 mL ) を THF ( 100 mL ) 中で攪拌し、混合物を 18 時間還流させた。ほぼ透明な溶液を、氷 HOAc 10 mL を含む水 400 mL を高攪拌したものに投入し、沈殿した生成物を吸引によって回収し、80℃で真空乾燥機にて乾燥した。

融点 190 ~ 192℃。

段階 2 : N - ( トランス - 4 - イソシアネート - シクロヘキシルメチル ) フタルイミド

前段階からの生成物を、SOCl<sub>2</sub> 10 mL を含む CCl<sub>4</sub> 200 mL 中で攪拌し、溶液が冷却時に透明のままであり、ガス発生が止むまで、混合物を乾燥管下で還流させた。混合物を減圧下に濃縮して 100 mL とし、トリメチルシリルアジド 14.0 mL を加えて、18 時間還流させた。得られた溶液を濃縮して、粗標題イソシアネートを得た。

段階 3 : N - ( 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) シクロヘキシルメチルフタルイミド

実施例 1 段階 2 からの粗生成物を、リチウム t e r t - ブトキシドの THF 溶液で室温にて 2 時間処理して、暗色溶液を得た。それを酢酸および水で希釈して、粗生成物を沈殿させ、それを 1 - クロロブタンから再結晶して、ページュ色針状物の標題ウレタンを得た。

融点 : 163 ~ 165℃

段階4：N-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルメチルアミン

上記ウレタンフタリイミドを、1当量の無水ヒドラジンのイソプロパノール溶液中で室温にて18時間処理し、次に4時間還流した。混合物を濃縮し、冷酢酸水溶液で希釈し、濾過して、フタラジンジオンを除去した。水層をNaOHで塩基性とし、酢酸エチルで抽出し、脱水し、溶媒留去して、所望の生成物中間体1を固体として得た。

中間体16

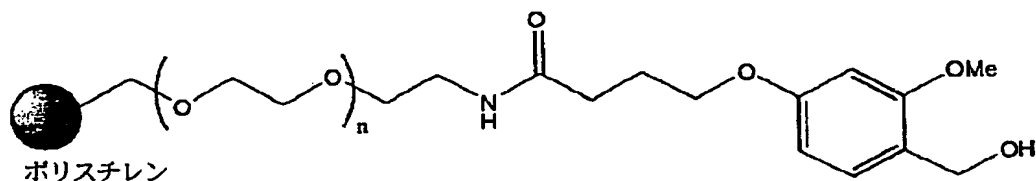
本発明の化合物の一部は、固相法を用いて製造することができ、その一般的手順について以下に説明する。

樹脂に結合したジアミンまたはアミノアルコールの製造

ラップ・テンタゲルHMPB (Rapp Tentagel HMPB) 樹脂 (0.20 mmol / g、図1参照) をフリットガラス管に移し入れ、1:1 THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 230 mLで洗浄した。DIEAの0.75 M THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 9 mLを加えた。クロロギ酸p-ニトロフェニルの0.75 M THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 9 mLを加えた。6時間攪拌した。管の排液を行い、樹脂をTHF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30 mLで2回洗浄した。ジアミンもしくはアミノアルコール (表1参照) とDIEAの1:1混合物の0.25 M DMF 溶液 18 mLを加え、16時間攪拌し

た。管の排液を行い、樹脂をDMF 20 mLで4回洗浄した。

図1. ラップ・テンタゲルHMPB樹脂

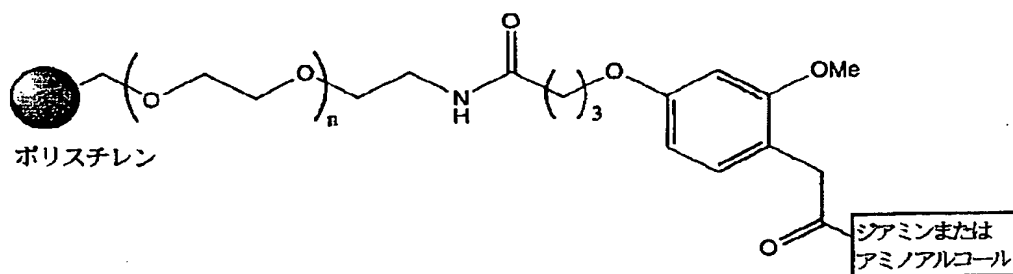


ジアミンもしくはアミノアルコールを負荷した樹脂 (図2および表1参照) 25 mg をフリットガラス管に移し入れた。樹脂をDMF 1.5 mLで2回洗浄し

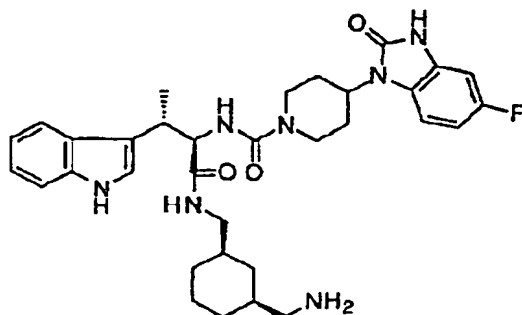
た。Fmoc-(RS, SR)-b-メチルトリプトファンの0.52M DMF溶液250 $\mu$ Lを加えた。DIC/3%DMAPの0.52M DMF溶液250 $\mu$ Lを加えた。反応容器を3時間攪拌した。管の排液を行い、樹脂をDMF 1.5mLで2回洗浄し、アシル化を繰り返した。管を排液し、樹脂をDMF 1.5mLで3回洗浄した。ピペリジンの20%DMF溶液500 $\mu$ Lを加え、30分間攪拌した。排液を行い、樹脂をDMFと1:1THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>それぞれ1.5mLで2回ずつ洗浄した。DIEAの0.5M THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液250 $\mu$ Lを加えた。クロロギ酸p-ニトロフェニルの0.5M THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

溶液250 $\mu$ Lを加えた。30分間攪拌した。管の排液を行い、樹脂をTHF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1.5mLで2回洗浄した。1:14-(2-ケト-1-ベンズイミジアゾリニル)ピペリジン/DIEAの0.25M DMF溶液500 $\mu$ Lを加え、20分間攪拌した。管の排液を行い、樹脂をDMF、THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、THF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、イソプロパノール、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>および氷酢酸各1.5mLで3回ずつ洗浄した。窒素下に氷酢酸1mLを加え、加熱して40℃として21.5時間経過させて、樹脂から化合物を放出させた。管の排液を行い、溶液を回収した。その溶液を凍結乾燥して、標題化合物を得た。質量スペクトル分析により、所望の生成物の存在を確認する(以下の表11参照)。

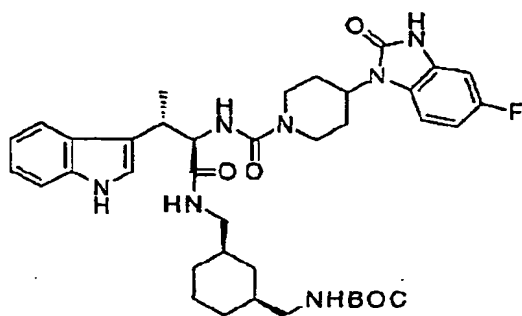
図 2



## 実施例 1



段階 A :

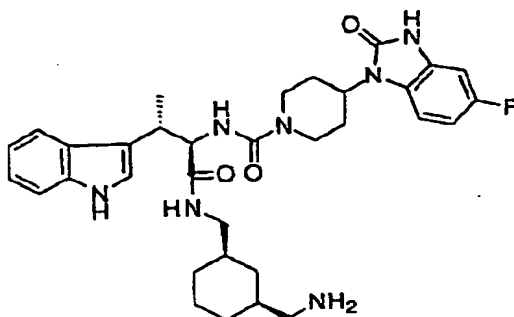


上記の方法に従って製造した中間体 3 ( 100 mg、0.226 mmol ) を DCM ( 10 mL ) に溶かし、ジスクシジミジルカーボネート ( DSC、58.0 mg、0.237 mmol ) および DIEA ( 0.250 mL、1.35 mmol ) を加えた。約 40 分後、4- (フルオロ-2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル) -ピペリジン塩酸塩 ( 64 mg、0.27 mmol )

を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を DCM ( 40 mL ) で希釈し、1 N HCl ( 30 mL で 2 回 )、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 30 mL ) およびブライン ( 30 mL ) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を MPLC ( シリカ、5% メタノール / 酢酸エチル ) によって精製して、純粋な生成物 110 mg を得た。

段階 B :





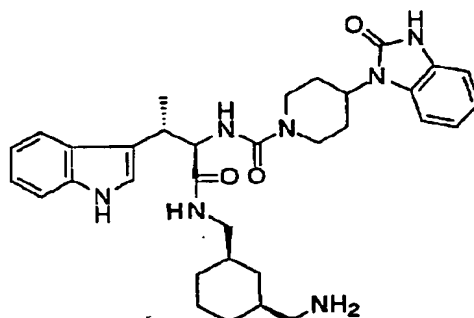
前段階からの生成物 (109 mg、0.155 mmol) を酢酸エチル (15 mL) に溶かし、HCl ガスを溶液に2分間吹き込んだ。反応混合物を濃縮して、生成物をそのHCl 塩として得た。

ESI-MS :  $C_{33}H_{42}N_7O_3F$

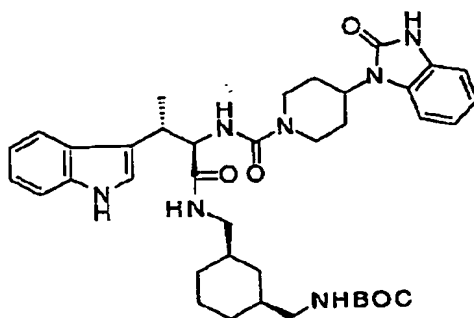
計算値 : 603

実測値 : 604 (M+H)

#### 実施例 2



段階 A :

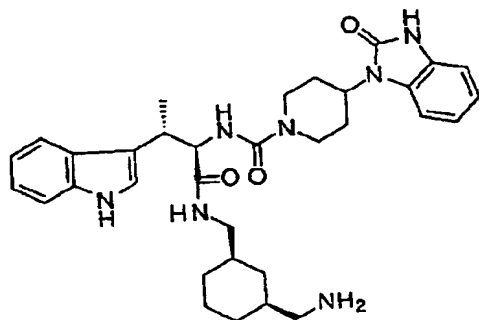


上記の方法に従って製造したカルボン酸 1 (82.1 mg、0.178 mmol) を、(3R)-アミノメチル-(1S)-BOC-アミノメチルシクロヘキ

サン（上記の2a、43.1mg、0.178mmol）およびHOBt（34.5mg、0.267mmol）のDCM（5mL）溶液と混合した。混合物を冷却して0℃とし、EDC（51.2mg、0.267

mmol）を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、2.5時間攪拌した。DCM（40mL）で希釈し、次に1N HCl（20mL）、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液（20mL）およびブライン（20mL）で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して油状物を得て、それをMPLC（シリカ、5%メタノール／酢酸エチル）によって精製して、白色固体（105.0mg、86%）を得た。

段階B：



前段階で製造した中間体（90mg、0.13mmol）をDCM（5mL）に溶かし、TFA（5mL）で処理した。室温で0.5時間後、反応混合物を濃縮し、酢酸（5mL）を加えた。溶液を凍結乾燥して、生成物を橙赤色／白色固体として得た（酢酸塩）。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 7.67 (d、

J = 8 Hz、1H)、7.59 (t、J = 6.4 Hz、1H)、7.32 (d、J = 8 Hz、1H)、7.16 (m、2H)、7.11～6.99 (m、4H)、4.52 (d、J = 9.2 Hz、1H)、4.47 (m、1H)、4.22 (m、2H)、3.56 (m、1H)、2.98 (m、3H)、2.69 (m、1H)、2.51 (m、2H)、2.45～2.24 (m、2H)、1.99 (s

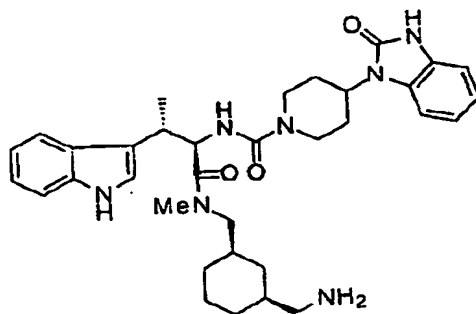
、 2 H ) 、 1 . 7 9 ( m 、 2 H ) 、 1 . 6 6 ( m 、 2 H ) 、 4 . 5 3 ( d 、 J = 9 . 5 H z 、 3 H ) 、 1 . 4 2 ~ 1 . 2 5 ( m 、 3 H ) 、 1 . 1 1 ( m 、 2 H ) 、 0 . 6 8 ( d q 、 J = 1 2 , 3 . 2 H z 、 1 H ) 、 0 . 5 1 ( d q 、 J = 1 2 , 3 . 2 H z 、 1 H ) 、 0 . 1 9 ( q 、 J = 1 2 H z 、 1 H )

E S I - M S : C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>

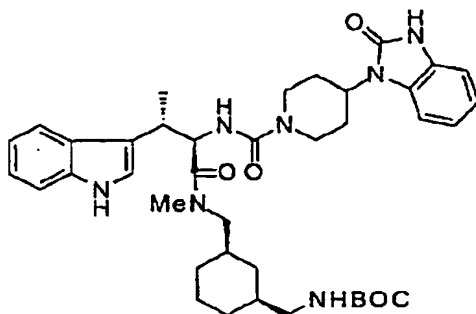
計算値 : 585

実測値 : 586 ( M + H )

### 実施例 3



### 段階 A :



上記の方法に従って製造したカルボン酸 1 ( 77 . 2 m g 、 0 . 167 m m o l ) を、上記の方法に従って製造した ( 3 R ) - アミノメチルー ( 1 S ) - B O C - N - メチルーアミノメチルシクロヘキサン ( 33 m g 、 0 . 13 m m o l ) および H O B t ( 31 m g 、 0 . 23 m m o l ) の D C M ( 5 m L ) 溶液と混合した。混合物を冷却して 0℃ とし、E D C ( 46 m g 、 0 . 23 m m o l ) を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。D C M ( 40 m L ) で希釈し、次に 1 N H C l ( 20 m L ) 、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液 ( 20 m L ) およびブライン ( 20 m L ) で洗浄した。有機層を M g S O<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、

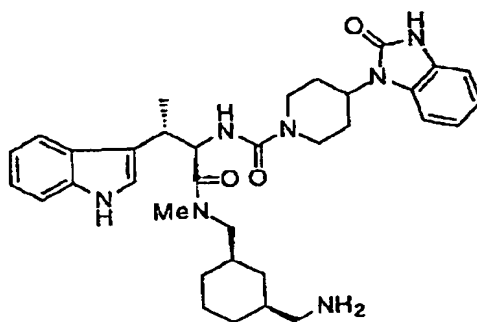
濃縮して油状物を得て、それをMPLC（シリカ、6.5%メタノール／酢酸エチル）によって精製して、白色固体（69.4mg）を得た。

ESI-MS :  $C_{39}H_{53}N_7O_5$

計算値 : 699

実測値 : 700 (M+H)

段階B :



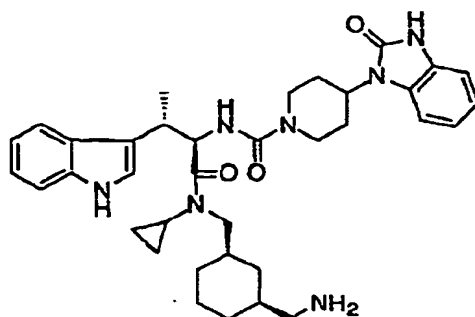
前段階からの中間体（69mg、0.099mmol）を5:1酢酸エチル／DCM（10mL）に溶かし、得られた溶液にHCl（ガス）を3～4分間吹き込んだ。反応混合物を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、1.2%濃NH<sub>4</sub>OH、10.8%メタノール／DCMから1.5%濃NH<sub>4</sub>OH、10.8%メタノール／DCMの勾配溶離）によって精製した。得られた純粋な遊離塩基について、該遊離塩基のメタノール溶液に1当量の濃HClを加えることでそのHCl塩に変換し、濃縮した。

ESI-MS :  $C_{34}H_{45}N_7O_3$

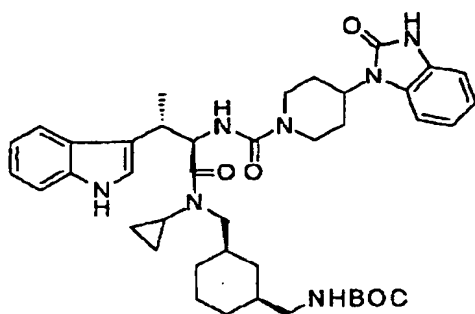
計算値 : 599

実測値 : 600 (M+H)

#### 実施例 4



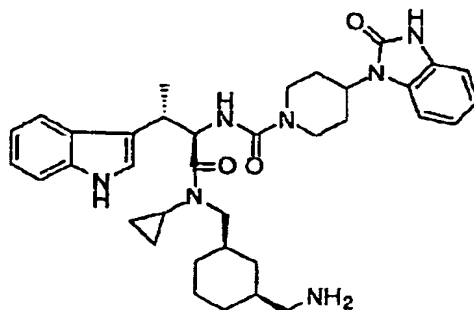
段階 A :



上記の方法に従って製造した 2 級アミン中間体 5 ( 127 mg、0.450 mmol ) を、カルボン酸中間体 1 ( 228 mg、0.495 mmol )、PyBrop ( 241 mg、0.518 mmol ) および DIEA ( 235 mL、1.35 mmol ) の DCM ( 10 mL ) 溶液と混合した。得られた混

合物を室温で終夜撹拌した。混合物を DCM ( 80 mL ) で希釈し、1 N HCl ( 75 mL で 2 回 )、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 75 mL ) およびブライン ( 75 mL ) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を MPLC ( シリカ、5 % メタノール / 酢酸エチル ) によって精製して、生成物 178 mg を白色固体として得た。

段階 B :



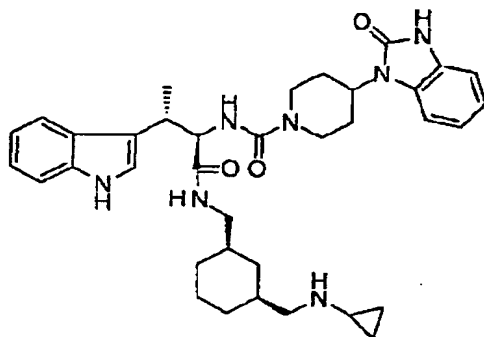
前段階の反応の生成物 ( 169.9 mg、0.234 mmol ) を酢酸エチル ( 10 mL ) に溶かし、得られた溶液に HCl ( ガス ) を 3 ~ 4 分間吹き込んだ。溶媒を留去して、生成物 161.9 mg を白色固体として得た。

E S I - M S :  $C_{36}H_{47}N_7O_3$

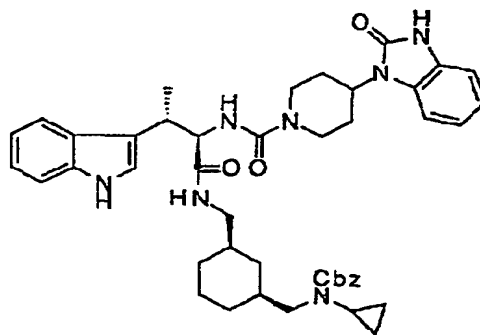
計算値 : 625

実測値 : 626 ( M + H )

#### 実施例 5



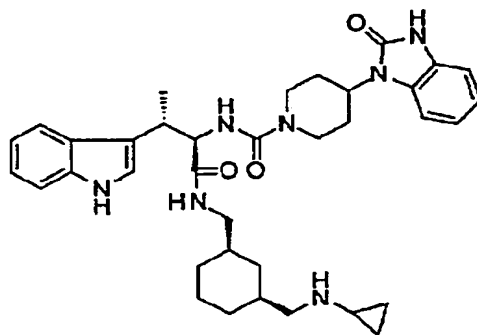
段階 A :



中間体アミン14 (117 mg、0.332 mmol) を、カルボン酸中間体1 (168 mg、0.365 mmol)、HOBt (81 mg、0.60 mmol)、DIEA (104 mL、0.598 mmol) およびEDC (115 mg、0.598 mmol) のDCM (5 mL) 溶液と混合し、室温で終夜攪拌した。反応混合物をDCM (50 mL) で希釈し、1N HCl

(40 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (40 mL) およびブライン (40 mL) で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をMPLC (シリカ、7.5%メタノール/酢酸エチル) によって精製して、生成物195.4 mgを得た。

段階B:



前段階の反応の生成物 (165 mg、0.207 mmol) を20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (30 mg) およびエタノール (10 mL) と混合し、H<sub>2</sub> (ガス) 下で3.5時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、1%濃NH<sub>4</sub>OH、9%メタノール/DCM) によって精製して、純粋な生成物を得た。その生成物について、該遊離塩基のメタノール (5 mL) 溶液に濃HCl溶液 (9 mL) を加えることでそのHCl塩に変換し、減圧

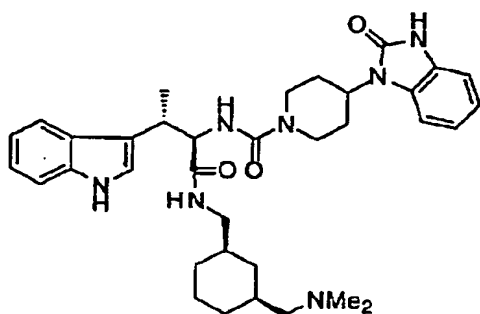
下に溶媒を除去した。

ESI-MS: C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>

計算値: 625

実測値：626 (M+H)

実施例 6



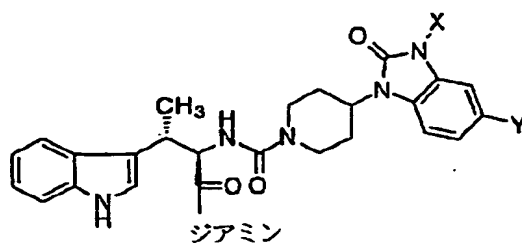
上記実施例 2 からの 1 級アミン生成物 (145 mg、0.233 mmol) を、37%ホルムアルデヒド水溶液 (95 mg、1.2 mmol) および NaOAc (95.6 mg、1.17 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液と混合した。15 分後、NaCNBH<sub>3</sub> (24 mg、0.37 mmol) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、1.5% 濃 NH<sub>4</sub>OH、13.5% メタノール / DCM) によって精製して、濃 HCl 溶液 (19 mL) を加え、再度濃縮した後に、HCl 塩 112.9 mg を

得た。

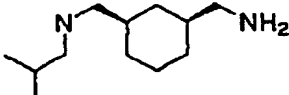
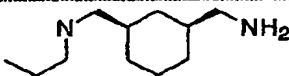
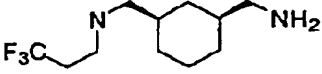
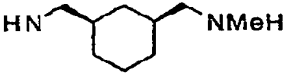
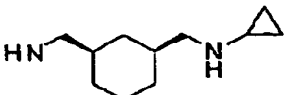
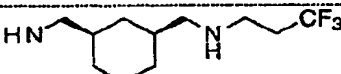
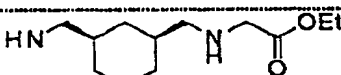
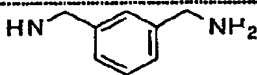
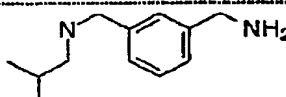
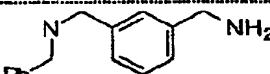
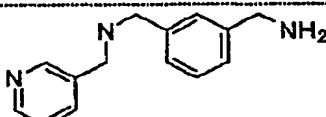
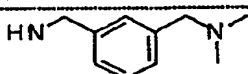
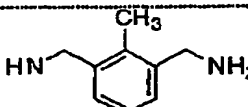
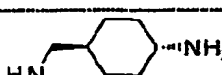
上記の実施例 (1 ~ 6) に記載の方法と同様にして、以下の表 I に挙げた実施例化合物を製造した。



表 I



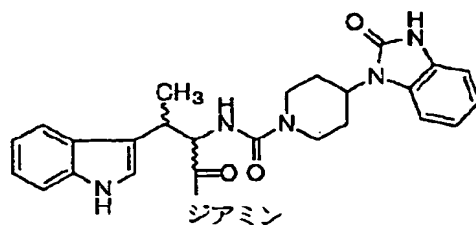
実施例	X	Y	ジアミン	MF ESI-MS (M+H)
7	H	H	 トランス	C <sub>33</sub> H <sub>43</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 586
8	H	H	 シス	C <sub>33</sub> H <sub>43</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 586
9	H	H	 NH <sub>2</sub>	C <sub>33</sub> H <sub>43</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 586
10	H	H	 NH <sub>2</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>53</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 656
11	H	H	 NH <sub>2</sub>	C <sub>39</sub> H <sub>53</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> 700

12	H	H		C <sub>37</sub> H <sub>51</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 642
13	H	H		C <sub>36</sub> H <sub>49</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 628
14	H	H		C <sub>36</sub> H <sub>46</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> F <sub>3</sub> 682
15	H	H		C <sub>34</sub> H <sub>45</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 600
16	H	H		C <sub>36</sub> H <sub>47</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 626
17	H	H		C <sub>36</sub> H <sub>46</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> F <sub>3</sub> 682
18	H	H		C <sub>37</sub> H <sub>49</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> 672
19	H	H		C <sub>33</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 580
20	H	H		C <sub>37</sub> H <sub>45</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 636
21	H	H		C <sub>40</sub> H <sub>43</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 670
22	H	H		C <sub>39</sub> H <sub>43</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub>
23	H	H		C <sub>35</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 608
24	H	H		C <sub>34</sub> H <sub>39</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 594
25	H	H		C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 572

26	H	H		C33H43N7O3 586
27	H	H		C36H49N7O3 628
28	H	H		C34H44N7O3 599
29	H	H		C34H44N7O3 599
30	H	H		C34H43N7O5 630
31	H	H		C34H43N7O3 598
32	H	H		C33H42ClN7O3 621
33	H	Cl		C35H47N7O3 614
34	エチル	H		C33H36FN7O3 598
35	H	F		C35H41N7O3 608
36	エチル	H		C35H41N7O3 608
37	H	H		C35H41N7O3 608
38	H	H		C35H41N7O3 608
39	H	H		C35H41N7O3 608

Trp に付加した各種の代表的なジアミン単位を含む表 I I に示した化合物を、中間体 17 との組み合わせで実施例 1 および 2 に例示したような上記の確立した手順に従って、さらには各種の必要な中間体製造に関する確立した手順に従って製造した。

表 I I

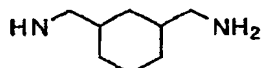


実施例

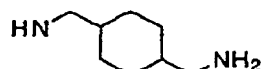
ジアミン

MF  
ESI-MS (M+H)  
C33H43N7O3  
586

40

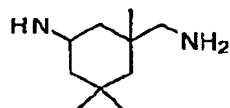


41



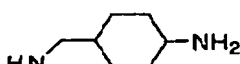
C33H43N7O3  
586

42



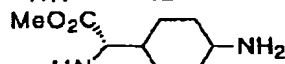
C35H47N7O3  
614

43



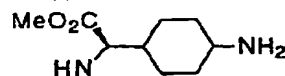
C32H41N7O3  
572

44



C35H45N7O5  
644

45



C35H45N7O5  
644

生物アッセイ

本発明の化合物がソマトスタチン作働薬として作用する能力は、*in vitro*アッセイ (Rens-Domiano et al., Pharmacological Properties of Two Cloned Somatostatin Receptors, Mol. Pharm., 42:28-34(1992)に開示されている；該文献は引用により本明細書に含まれる) によって求めることができる。

受容体発現構築物

hSSTR1～5についての全長コード配列を含む哺乳動物発現ベクターを以下に記載のように構築した。各種ヒトソマトスタチン受容体を有するゲノムDNAの断片を、p cDNA3 (Invitrogen) の多重クローニング部位に挿入した。使用した断片は、hSSTR1については1.5 kbのPstI-XmnI断片、hSSTR2については1.7 kbのBamHI-HindIII断片、hSSTR3については2.0 kbのNcoI-HindIII断片、hSSTR4

については1.4 kbのNhe I - Nde I断片、hSSTR5については3.2 kbのXho I - Eco R I断片であった。

#### トランスフェクション

CHO-K1細胞をATCC (American Type Culture Collection) から入手し、10%ウシ胎仔血清を含む $\alpha$ -MEMで成長させた。リポフェクタミン (lipofectamine) を用いて、5種類全てのhSSTRについてのDNAで、細胞を安定にトランスフェクションした。ネオマイシン耐性クローンを選択し、G418を含む培地で維持した(400  $\mu$ g/mL)。

#### 受容体結合アッセイ

トランスフェクションから72時間後、1 mM EGTA、5 mM MgCl<sub>2</sub>、10  $\mu$ g/mLロイペプチン、10  $\mu$ g/mLペプスタチン、200  $\mu$ g/mLバシトラシンおよび0.5  $\mu$ g/mLアプロチニンを含む50 mM トリス-HCl (pH 7.8) (緩衝液1) に細胞を回収し、4℃で7分間、24000  $\times$  gで遠心した。ブリンクマンポリトロン (Brinkman Polytron; 2.5、30秒に設定) を用いて、緩衝液1でペレットを均質化した。ホモジネートを4℃で20分間、48000  $\times$  gにて遠心した。ペレットを緩衝液1で均質化し、膜を放射性リガンド結合アッセイで用いた。最終容量200  $\mu$ Lにて、25℃で30分間、競合するペプチドの存在下または非存在下で、細胞膜 (蛋白約10  $\mu$ g) を<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>-ソマトスタチン (0.2 nM; 比放射能、2000 Ci/mmol; NEN)

とインキュベーションした。非特異的結合を、100 nMソマトスタチン存在下で結合した残留放射能と定義した。氷冷50 nM トリス-HCl 緩衝液 (pH 7.8) を加えることで結合反応を終了させ、氷冷トリスHCl 緩衝液12 mLとともに速やかに濾過し、 $\gamma$ -シンチレーション分光光度計で結合放射能をカウンティングした (効率80%)。放射性リガンド結合試験からのデータを用いて、阻害曲線を得た。数学的モデル化プログラムFITCOMP (National Institutes of Healthが後援するPROPHETシステムから入手) を用いて行った曲

線適合化から  $IC_{50}$  値を得た。

#### フォルスコリン刺激 cAMP 蓄積の阻害

cAMP 蓄積試験に使用する細胞を、12ウェルの培養平板で継代培養した。COS-7細胞をトランスフェクションしてから72時間後に、実験を行った。ウェルから培地を除去し、0.5mMのイソブチルメチルキサンチンを含む新鮮な培地500 $\mu$ Lと入れ替えた。細胞を37℃で20分間インキュベートした。培地を除去し、0.5mMのイソブチルメチルキサンチンを含み、10 $\mu$ Mのフォルスコリンおよび各種濃度の被験化合物を含むかもしくは含まない新鮮な培地500 $\mu$ Lと入

れ替えた。細胞を37℃で30分間インキュベートした。培地を除去し、そのウェルで細胞を1N HCl (500 $\mu$ L) 中にて超音波処理し、冷凍して、その後のラジオイムノアッセイによるcAMP含有量の測定に供した。サンプルを解凍し、cAMPラジオイムノアッセイ緩衝液で希釈してから、市販のアッセイキット (NEW/DuPont(Wilmington, DE)より) を用いて、cAMP含有量の分析を行った。

#### 成長ホルモン放出の阻害

ラット下垂体前葉細胞の一次培養物からの成長ホルモン分泌の放出を定量することで、各種化合物の機能的活性を評価した。ハンクス液中0.2%コラゲナーゼおよび0.2%ヒアルロニダーゼによる酵素消化によって、細胞をラット下垂体から分離した。その細胞を培地に懸濁させ、濃度を細胞 $1.5 \times 10^5$ 個/mLに調節し、その懸濁液1.0mLを24ウェルトレイの各ウェルに入れた。加湿5%CO<sub>2</sub>-95%空気雰囲気中37℃で3~4日間、細胞を維持した。培地の構成は、0.37%NaHCO<sub>3</sub>、10%ウマ血清、2.5%ウシ胎仔血清、1%非必須アミノ酸、1%グルタミン、1%ナイスタチンおよび0.1%ゲンタマイシンを含むダルベッコの修飾イーグル培地とした。

化合物のGH放出阻害能力についての試験を行う前に、実験開始の1.5時間前に2回、開始の直前に1回、25mM HEPES (pH7.4) を含む上記の

培地で細胞を洗浄した。新鮮な培地 1 mL に入った本発明の化合物を各ウェルに加え、それを 37℃ で 15 分間インキュベートすることで、該化合物についての試験を 4 連で行った。インキュベーション後、培地を取り、2000 g で 15 分間遠心することで、細胞残滓を除去した。上清液を取り、ラジオイムノアッセイにより、GH についてのアッセイを行った。

本発明の化合物は、約 30 pM ～ 約 3  $\mu$ M の IC<sub>50</sub> で、ソマトスタチンの受容体への結合を阻害することが認められた。

## 【 国际调查报告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/06465

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : Please See Extra Sheet.

US CL : Please See Extra Sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : Please See Extra Sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS--structure

APS--image

dialog--somatostatin agonists

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4,242,347 A (HUEBNER) 30 December 1980, see entire document.	1-35
A	US 4,310,518 A (FREIDINGER et al.) 12 January 1982, see entire document.	1-35
A	US 5,360,807 A (JANSSENS et al.) 01 November 1994, see entire document.	1-35
A	Chem. Abstr., Vol. 119, No. 23, 06 December 1993 (Columbus, OH, USA), page 69, column 1, the abstract No. 119:241372d, CAVANAK, T. et al. 'Treating breast cancer with somatostatin analogs'. Pat. Specif. (Aust.) AU 639,371.	1-35

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\*

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\*

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\*

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*A\*

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 JUNE 1998

Date of mailing of the international search report

11 AUG 1998

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

CELIA CHANG

Telephone No. (703) 308-1255



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/06465

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	Chem. Abstr. Vol. 128, No. 2, 12 January 1998 (Columbus, OH, USA), page 386, column, 1 the abstract No. 128:13436h, MACCOSS, M. et al. 'Preparation of tryptophan urea derivatives as tachykinin receptor antagonists' Brit. UK Pat. Appl. GB 2,311,532, 06 June 1996.	1-35
A,E	Chem. abstr. Vol. 128, No. 19, 11 May 1998, (Columbus OH USA) page 604, column 2, the abstract No. 128:230701v, RUDOLF, K. et al. 'Preparation of varied aminoacids as calcitonin gene-related peptide antagonists in pharmaceutical compositions. Gen. Offen. DE 19,636,623, 10 September 1996.	1-35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/06465

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

IPC (6): A61K 31/395, 31/40, 31/41, 31/42, 31/44, 31/47, 31/55, 31/405, 31/415, 31/445; C07D 205/02, 209/08, 209/18, 401/14, 403/14, 498/16, 513/16

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL : 514/210, 212, 304, 307, 318, 320, 321, 322, 323, 337, 338, 339, 361, 375, 379, 397, 398, 399, 413, 414, 415; 540/595, 602, 603; 546/125, 133, 146, 193, 198, 199, 210, 270, 271, 273; 548/127, 217, 241, 256, 304.7, 305.1, 306.1, 306.4, 465, 950

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched

Classification System: U.S.

514/210, 212, 304, 307, 318, 320, 321, 322, 323, 337, 338, 339, 361, 375, 379, 397, 398, 399, 413, 414, 415; 540/595, 602, 603; 546/125, 133, 146, 193, 198, 199, 210, 270, 271, 273; 548/127, 217, 241, 256, 304.7, 305.1, 306.1, 306.4, 465, 950

## フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 6 1 P	9/00	A 6 1 P	9/00
	25/04		25/04
	25/24		25/24
	27/02		27/02
	35/00		35/00
	43/00		43/00

1 1 1

1 1 1

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU

(72)発明者 パチエツト, アーサー・エイ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・  
07065、ローウエイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126

(72)発明者 パステルナーク, アレクサンダー  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・  
07065、ローウエイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126

(72)発明者 バーク, スコット  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・  
07065、ローウエイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126

**This Page Blank (uspio)**